

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

Anpassungsmechanismen des hämatopoetischen Systems bei chronischem Sauerstoffmangel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Wolfgang Landgraff

aus Marburg/Lahn

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. G. A. Martini

Anpassungsmechanismen des hämatopoetischen Systems bei chronischem Sauerstoffmangel

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Wolfgang Landgraff

aus Marburg/Lahn

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 26.1.1967

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Heuser

Referent: Prof. Dr. H.H. Marx

Correferent: Prof. Dr. G.A. Martini

Inhaltsverzeichnis

Seite

I.	<u>Einführung</u>	1
II.	<u>Literaturübersicht</u>	3
III.	<u>Methodik</u>	12
	1. Allgemeine Untersuchungen	12
	2. Spezielle Untersuchungen	12
	3. Statistische Bearbeitung	16
	4. Symbole und Normalwerte	19
	5. Meßergebnisse bei Gesunden	20
IV.	<u>Ergebnisse</u>	23
	1. Krankengut	23
	2. Beziehung zwischen Viskosität und Hämatokrit	24
	3. Blutgasanalysen	27
	4. Hämoglobingehalt	31
	5. Viskosität, Hämatokrit, mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration	34
	6. Erythrozytenzahl, mittleres Zellvolumen und Erythrozytendurchmesser	35
	7. Thrombozyten und Reticulozyten	42
	8. Blutvolumen, Erythrozytenvolumen und totale zirkulierende Hämoglobinmenge	42
	9. Beziehung zwischen arteriellem Sauerstoffdruck und Erythrozytenvolumen bzw. Gesamthämoglobin	46
	10. Serumeisenspiegel und Eisenbindungskapazität	50
	11. Serumeiweißbild	53
	12. Faktoren, die zur Hemmung einer Polyglobulie führen	57
	13. Aderlaßwirkung auf die Sauerstoffversorgung	59
V.	<u>Diskussion und Schlußbemerkungen</u>	63
VI.	<u>Zusammenfassung</u>	67
VII.	<u>Literaturverzeichnis</u>	69

I. E i n f ü h r u n g

Hervorragendes Merkmal lebendiger Organisation ist die Fähigkeit, sich Veränderungen des äußeren oder inneren Milieus in geeigneter Art und Weise anzupassen (Brück,10). v. Bertalanffy (6) spricht von Fließgleichgewichten als Kennzeichen des Lebendigen. Bei Störungen solcher Fließgleichgewichte treten Mechanismen in Aktion, deren Ziel wiederum die Errichtung von Gleichgewichtszuständen ist. Bei der Anpassungsfähigkeit des Organismus müssen wir diejenigen Mechanismen unterscheiden, mit deren Hilfe der Organismus sofort antwortet, von denen, die erst nach längerer Einwirkung auftreten und sich in ihrer Intensität erst allmählich entwickeln. Wir bezeichnen den ersten Vorgang als Regelung und unterscheiden ihn von dem letzteren, der Adaptation (Brück,10).

Ein Beispiel für eine solche Regelung oder funktionelle Anpassung ist eine Steigerung der Ventilationsgrößen und des Herzzeitvolumens sowie eine Veränderung der Blutverteilung bei plötzlich erhöhtem Sauerstoffbedarf infolge körperlicher Arbeit (Rein, 67).

Adaptive Mechanismen im Sinne obiger Definition sind in einer Vielzahl bekannt. Genannt sei hier die morphologisch faßbare Veränderung des Herzmuskels, die sich uns als Folgezustand nach wiederholter Volumenbelastung in Form des sogenannten "Sportherzens" darbietet. Infolge seines vergrößerten Fassungsvermögens ist das Herz eines Sportlers im Gegensatz zu dem eines Untrainierten wesentlich besser in der Lage, den Anforderungen bei akuten Belastungen zu genügen, da es einegrößere Restblutmenge mobilisieren kann (Rein,67; Reindell,94; Wolter,91)

Aus den angeführten Beispielen ist ersichtlich, daß sowohl Regelungs- als auch Adaptationsvorgänge nicht in der Änderung einer einzigen Größe bestehen, sondern aus mehreren, mittelbar oder unmittelbar miteinander verknüpften Komponenten. Der Vergleich mit einem technischen Regelkreis liegt nahe.

Die hier vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Fragen eines Adaptationsmechanismus bei chronischem Sauerstoffmangel infolge pulmonaler und cardialer Erkrankungen. Sauerstoffmangel infolge verminderter Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes bzw. erniedrigter arterieller Sauerstoffspannung bezeichnen wir als Hypoxämie. Ihr können folgende Ursachen zu Grunde liegen:

- 1) Verminderung des Sauerstoffpartialdruckes der Einatemungsluft (O_2 -Mangelatmung, Höheneinwirkung).
- 2) Primär zirkulatorische Erkrankungen, z.B. angeborene oder erworbene Herzfehler mit Kreislaufdekompensation, bei denen es entweder durch die Ausbildung einer rechts-links gerichteten Kurzschlußblutung oder durch Störung der pulmonalen Zirkulation zur Ausbildung einer arteriellen Sauerstoffuntersättigung kommt.
- 3) Primär pulmonale Erkrankungen, z.B. Lungenemphysem, Lungenfibrosen, Atelektasen, Pneumokoniosen, bei denen es durch Verminderung der gasaustauschenden Fläche zu ungenügender Oxygenierung des venösen Blutes kommt.

Möglichkeiten einer Anpassung ergeben sich durch eine Steigerung der Atmungsgrößen, eine Verlagerung der Sauerstoffbindungskurve, eine Vermehrung der Sauerstoffbindungskapazität, eine Kreislaufsteigerung und eine vermehrte Vascularisierung der Peripherie (Marx, 57).

Bei klinischer Beobachtung fällt allerdings auf, daß meist nur einzelne oder in manchen Fällen auch gar keine solcher adaptiven Mechanismen wirksam werden, obwohl ein beträchtlicher Sauerstoffmangel vorliegt. So zeigen z.B. manche Emphysemkranke eine hochgradige, andere, funktionell etwa gleichwertige Patienten gar keine Vermehrung der Sauerstoffbindungskapazität.

In bewußter Beschränkung auf nur einen der möglichen Anpassungsvorgänge werden hier lediglich die Veränderungen seitens des Hämoglobin-Erythrozytensystems untersucht.

II. L i t e r a t u r ü b e r s i c h t

Um eine Vorstellung von dem Ausmaß der Umstellungen im intermediären Stoffwechsel unter O_2 -Mangel zu bekommen, sei der speziellen Betrachtung eine entsprechende Übersicht von Leipert (50) vorangestellt.

Während bei normaler Sauerstoffversorgung die Energiebereitstellung im wesentlichen über die oxydative Phosphorylierung in Verbindung mit dem Tricarbonsäurezyklus verläuft, ist der Organismus im Sauerstoffmangel vornehmlich auf die erheblich geringere Ausbeute an energiereichen Phosphaten aus der anaeroben Glykolyse angewiesen (Leuthardt, 51). Das bedeutet, daß die Endoxydation durch die Hemmung einer sauerstoffempfindlichen Reaktion an irgendeiner Stelle blockiert ist. Diese Blockierung liegt jedoch nicht am Ende der Atmungskette, da Warburg und Kubowitz (84) zeigen konnten, daß das reduzierte terminale Atmungsferment noch bei einem Sauerstoffdruck von 5 mm Hg reoxydiert wird. Gestört ist vielmehr der Zitratzyklus. Als einziges Ferment des Zitratzyklus besitzt die Isocitricodehydrogenase TPN als Wasserstoffakzeptor. $TPNH_2$ wird durch ein Flavoproteid oxydiert, das unter bestimmten Bedingungen als terminales Atmungsferment wirken kann, also durch molekularen Sauerstoff reoxydiert wird. Da nun sowohl diese Reaktion in hohem Maße sauerstoffempfindlich als auch der Vorrat an TPN insgesamt gering ist, wird ein Sauerstoffmangel an dieser Stelle die Endoxydation empfindlich stören. Um die Bereitstellung an energiereichen Phosphaten dennoch annähernd zu gewährleisten, findet eine Steigerung der anaeroben Glykolyse statt, die ihrerseits eine vermehrte Milchsäureproduktion zur Folge hat. Im gleichen Sinne wirkt eine Aktivierung der Nebennieren durch vermehrte Glukokortikoid- und Adrenalinausschüttung. Van Liere und Morgantown (80) berichten damit übereinstimmend, daß eine leicht aufschließbare kohlenhydratreiche Kost die Widerstandsfähigkeit gegen Sauerstoffmangel vergrößert.

Anpassungsvorgänge infolge Verminderung des Sauerstoffgehaltes der Einatemungsluft z.B. bei Höhenbewohnern sind schon seit längerem Gegenstand eingehender Untersuchungen.

Adolph (1) fand bei Hypoxieversuchen an Ratten eine deutliche Erhöhung der Hämatokritwerte in Abhängigkeit von sinkenden Sauerstoffpartialdrucken. Bei der deutschen Himalaya-Expedition 1938 wurden bei den Teilnehmern eine Zunahme der Erythrozytenzahl auf über 8 Millionen und Hämoglobinwerte über 24 g% festgestellt (Rein, 67). Verzar (82) fand bei Höhen über 1800 m eine signifikante Verminderung der arteriellen O₂-Sättigung sowie eine Erhöhung der Erythrozytenzahlen.

Hurtado u.M. (40) berichten über eine Vermehrung der Gesamtblutmenge, insbesondere des roten Zellvolumens, bei Personen, die für längere Zeit einer Höhe von 4800 m ausgesetzt waren. Der Sauerstoffmangel änderte jedoch nicht permanent die erythropoetische Aktivität; nach Rückkehr zu normalen Sauerstoffdrucken in der Einatemungsluft kam es zu einem Abfall sowohl der Erythrozytenzahlen als auch der Hämoglobinwerte.

Reynafarje u.M. (68) stellten Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel bei gesunden Tiefland- und Höhenbewohnern an. Dabei fanden sie eine um das dreifache des Normalen gesteigerte Eisenresorption bei Tieflandbewohnern fest, die sich erst seit zwei Tagen im Hochgebirge befanden. Ebenso wurde schon nach kurzer Expositionsdauer eine Erhöhung der Plasmaeisen- und Erythrozyteneisenumsatzrate festgestellt. Bei eingeborenen Höhenbewohnern war das Blutvolumen insgesamt erhöht; das Erythrozytenvolumen war dabei im Mittel um die Hälfte der Norm vermehrt. Eine Erhöhung des Gesamtblutvolumens trat im Laufe der Höhenadaptation der Tieflandbewohner erst allmählich ein; zunächst fand eine Vermehrung des Erythrozytenvolumens auf Kosten des Plasmavolumens statt. Diese Befunde sprechen dafür, daß von Seiten des erythropoetischen Systems schon rasch eine Antwort auf den Sauerstoffmangel erfolgt.

Colehour u.M. (13) teilen ergänzend dazu mit, daß bei Ratten, die für 10 Tage niedrigen Sauerstoffpartialdrucken ausgesetzt waren, die Eisenbindungskapazität bereits am Ende des ersten Tages 270% des Ausgangswertes erreicht hatte. Die Änderung der Blutmorphologie erfolgte erst drei Tage später.

Aus den bisherigen Ergebnissen geht hervor, daß die arterielle Hypoxie bei gesunden Versuchspersonen einen adäquaten Reiz

sowohl für die Zellneubildung als auch für die Hämoglobinsynthese darstellt.

Bevor wir uns nun den bisher bekannten Anpassungsmechanismen an chronische Hypoxämie unter pathologischen Bedingungen zuwenden, d.h. also bei Vorliegen cardialer oder pulmonaler Erkrankungen, wollen wir zunächst den Fragen dieses Anpassungsmechanismus im einzelnen nachgehen.

Darüber, daß die arterielle Hypoxie nicht direkt, sondern über ein vermittelndes humorales Prinzip die Knochenmarksfunktion stimuliert, besteht heute kein Zweifel mehr (Hübner und Zimmermann,39; Hétényi,36; Khalifa und Keller,44; Linman u.M.,52; Ruhenstroth-Bauer,71).

Versuche an parabiotischen Ratten, von denen ein Tier intermittierend niedrigen Sauerstoffpartialdrucken ausgesetzt wurde, hatten einen gleichsinnigen Anstieg eines erythropoetisch wirksamen Prinzips in den Plasmen beider Tiere zur Folge (Waldmann,83). Hübner und Zimmermann (39) drosselten für kurze Zeit die Bauchaorta bzw. die beiden Aa. iliacae comm. bei Hunden und stellten nach einer Latenzzeit von durchschnittlich zwei Tagen eine Hyperplasie des gesamten Markorganes fest. Ähnliche Befunde erhoben Lange und Gallagher (49), die nach parenteraler Gabe von speziell aufbereitetem Serum hypoxischer Kaninchen an hungernden Ratten eine deutliche Steigerung der Erythropoese fanden, gemessen an der Einbauquote von radioaktivem ⁵⁹Fe. Verzar (82) sprach einem vermehrten Zerfall der Erythrozyten eine gesteigerte hämatopoetische Wirkung zu.

Demgegenüber stehen die Befunde von Lajtha(48), Linman u.M. (52) und Lowy und Borsook (54), die das Vorhandensein mehrerer, teils komplementär wirksamer erythropoetischer Prinzipien, sogen. Erythropoetine, fordern. Linman u.M. (52) haben die Anwesenheit eines thermostabilen, ätherlöslichen Faktors, der auf die Mitoserate der Proerythrozyten wirkt, sowie die eines thermolabilen, ätherunlöslichen Faktors, der die Hämoglobinsynthese stimuliert, nachgewiesen. Die chemische Konstitution dieser Erythropoetine ist bis heute nicht aufgeklärt. Lowy und Borsook (54) nehmen an, daß es sich dabei um Glykoproteine handelt.

Aus diesem Grunde ist es außerordentlich schwierig, gegenüber der Norm veränderte Erythropoetintiter festzustellen. Die Mehrzahl der Autoren (21,31,44,49,59,83) prüfen die erythropoetische Aktivität der zu untersuchenden Seren an künstlich polyglobulen Ratten oder Mäusen. Durch die Polyglobulie wird die eigene Erythrozytenproduktion gebremst und eine gesteigerte Bereitschaftshaltung des Knochenmarks gegenüber exogen zugeführten Reizen bedingt. Gemessen wird die Einbauquote von radioaktivem ^{59}Fe in die Erythrozyten des peripheren Blutes nach Injektion des aufbereiteten Plasmas. Dukas u.M. (19) entwickelten neuerdings eine Methode, um die erythropoetische Aktivität in vitro zu bestimmen. Unter dem Einfluß von Erythropoetinen steigt der Glucosamineinbau in das Stroma von Knochenmarkszellkulturen. Als Maß für die erythropoetische Aktivität dient bei dieser Methode die Einbaurate von mit radioaktivem ^{14}C markiertem Glucosamin in die Zellkulturen. Weiterhin wurde versucht, eine Standardisierung in Cobalt-Einheiten vorzunehmen, wobei eine Cobalt-Einheit (C.U.) diejenige Menge an Erythropoetin darstellt, die die gleiche Wirkung erzielt wie 5 Mikromol Cobaltchlorid (Van Dyke und Pollycove, 79).

Ebenso besteht über den Bildungsort der Erythropoetine noch weitgehend Unklarheit. Daß die Niere in der Erythropoetinproduktion eine gewisse Rolle spielt, wurde bewiesen durch den Abfall der Plasma-Erythropoetin-Aktivität bei nephrektomierten hypoxischen Ratten (Lange und Gallagher, 49; Waldmann und Rosse, 83). Da jedoch in diesen Plasmen immer noch ein erhöhter Erythropoetintiter gefunden wurde, liegt der Schluß nahe, daß außer der Niere noch andere Organe, bzw. Zellverbände an der Erythropoetinproduktion beteiligt sind.

So unterband Hétényi (36) die Aa. nutriciae eines Knochenmarksabschnittes. In der Folgezeit trat eine Erythrozytose auf, die nach Unterbindung der abführenden Venen ebenso ausblieb wie nach Rückenmarksdurchtrennung oder nach Verabreichung von Ganglienblockern. Er schloß daraus auf eine neurovegetativ gesteuerte Bildung eines humoralen Wirk-

stoffes im Bereich der Ischämie. Daß der Milz keine Bedeutung bei der Bildung der Erythropoetine zukommt, zeigten Piliero und Medici (63), die keine unterschiedliche Erythropoetinbildung vor und nach Splenektomie feststellen konnten.

Ein wenig abweichend davon sind die Befunde von Gurney (31) zu werten, der eine Erhöhung des Erythropoetintiters bei Patienten mit Anämie ohne Nierenaaffektion fand, jedoch keine Erhöhung bei Serien von Patienten mit Anämie bei bestehender Urämie. Interessant ist der von dem gleichen Autor geführte Nachweis einer stark erythropoetisch wirksamen Substanz in einem Nierentumor bei einem plethorischen Patienten. Nach Exstirpation des Tumors kam es auch zum Verschwinden der Plethora. Das vaskuläre Endothel des Tumors wurde verantwortlich für die verstärkte Erythropoetinproduktion gemacht. Ebenso berichten Goll (26) und Hoff (37) über das gleichzeitige Auftreten eines Nierentumors mit einer Polyglobulie. Goll (26) deutet seinen Fall jedoch als eine Polycythaemia vera.

Wenden wir uns nun den Antwortreaktionen des hämatopoetischen Systems auf chronische Hypoxämie unter pathologischen Bedingungen zu, so werden wir feststellen, daß die bisher gewonnenen Ergebnisse bei einigen Krankheitsgruppen sich teilweise voneinander unterscheiden.

Recht einheitlich sind die Befunde bei angeborenen Herzfehlern mit Mischblutcyanose (Morbus coeruleus). So fand Marx (56,57) eine statistisch nachweisbare negative Korrelation zwischen dem arteriellen Sauerstoffdruck und der Sauerstoffkapazität. Die Blutvolumenbestimmung mittels Kongorot bei 10 dieser Patienten ergab bei insgesamt normalem Gesamtvolumen eine Erhöhung des roten Zellvolumens auf Kosten der Plasmamenge. Lediglich in einem Fall wurde eine Vergrößerung des Gesamtvolumens festgestellt.

Grosse-Brockhoff u.M. (38) sowie Mürtz (60) ermittelten bei Patienten mit zentralem venös-arteriellem Shunt eine positive Korrelation zwischen Sauerstoffdefizit und Hämoglobingehalt, bzw. Sauerstoffkapazität. Sie erhoben damit

ähnliche Befunde wie Holling (38) und Neuhaus (61), Darüberhinaus fand Neuhaus (61) eine vermehrte Vascularisierung der Peripherie, die er weniger durch Neubildung als vielmehr durch Erweiterung der bereits vorhandenen Kapillaren erklärte. Holling (38) wies nach, daß bei Patienten mit einem effektiven Lungendurchfluß von weniger als $2 \text{ l/m}^2/\text{min}$ die Erhöhung der Sauerstoffkapazität kompensierend eingreift; bei Lungenstromvolumina oberhalb dieser Grenze kompensiert der Organismus durch eine vermehrte Sauerstoffutilisation. Davison u.M. (15) fanden eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen Sauerstoffkapazität und effektivem Lungendurchfluß (in % der Norm). Grosse-Brockhoff u.M. (30) und Mürtz(60) berechneten eine Einsparung an effektivem Lungenstrpmvolumen durch die Polyglobulie im Mittel von $0,6 \text{ l/m}^2/\text{min}$ sowie einen Sauerstoffspannungsgewinn von im Mittel 6 mm Hg im venösen Blut. Wie wir aus den Untersuchungen von Opitz und Schneider (62) wissen, kommt es bei der Sauerstoffversorgung des Gewebes entscheidend auf die venöse Sauerstoffspannung an, da es bei Unterschreiten einer kritischen Sauerstoffspannung zu Zellschädigungen kommt, die zuerst die Ganglienzellen des Zentralnervensystems betreffen (Rein,67).

Wie schon erwähnt, kann sich ein Sauerstoffmangel auch im Gefolge einer Herzinsuffizienz - bedingt entweder durch einen postendocarditischen Klappenfehler oder einen dekompensierten arteriellen Hochdruck - entwickeln.

Marx (57) stellte lediglich bei drei von insgesamt 20 Patienten mit unterschiedlich hohem pO_2 eine Vermehrung der Sauerstoffträger fest. Diese Vermehrung stand jedoch in keinem Verhältnis zum nachweisbaren Sauerstoffmangel. Eine Vermehrung des Erythrozytenvolumens konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Chodos u.M. (12) fanden im Rahmen von Eisenstoffwechseluntersuchungen bei dekompensierten Herzkranken insgesamt eine Erhöhung des Gesamtblutvolumens bei gleichzeitig vermehrter Plasmamenge; lediglich bei zwei Fällen lag das Erythrozytenvolumen oberhalb der Norm. Untersuchungen mit Hilfe von radioaktivem ^{51}Cr ergaben nur

in einem Fall eine deutlich herabgesetzte Erythrozyten-Überlebenszeit (bestimmt als $T \frac{1}{2}$ der ^{51}Cr -Ery-Vita). (Zur Problematik dieser Untersuchung s. Kuni, Graul und Hundeshagen, 47; Klinke, 45)

Scholer (72, 73, 74) erhob ähnliche Befunde und stellte heraus, daß bei erworbenen valvulären Cardiopathien die Volumenvermehrung und die daraus resultierende Erhöhung des mittleren Füllungsdruckes die mit der hämodynamischen Herzinsuffizienz einhergehende Erhöhung des zentralen Venendruckes kompensiert.

Im Gegensatz dazu steht die Anschauung von Wollheim (88, 89) und Zissler (92), die eine Volumenvermehrung stets als Dekompensationszeichen werten. Wollheim (88, 89) führte den Begriff der "Plusdekompensation" ein und verstand darunter sämtliche Zustände des Herzversagens, die mit einer Vermehrung der aktiven Blutmenge einhergehen. Er fand deutlich positive Korrelationen zwischen zentralem Venendruck und Blutvolumen, Kreislaufzeit und Blutvolumen sowie zentralem Venendruck und Kreislaufzeit. Die schwerst Plusdekompensierten wiesen die höchsten Kreislaufzeiten und Venendrucke auf. Als "Minusdekompensation" bezeichnete er Zustände, bei denen es unabhängig vom Grad einer bestehenden Herzinsuffizienz zu einer Verkleinerung der aktiven Blutmenge kommt; eine funktionelle, durch verschiedene Faktoren bedingte Gefäßinsuffizienz sah er als Ursache dieser Minusdekompensation an.

Berndt (5) fand bei 144 dekompensierten Herzkranken eine Makrozytose, jedoch vergesellschaftet mit einer deutlichen Verminderung der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration. Aus diesem Grunde betrachtet er die Makrozytose nicht als einen Kompensationsvorgang, sondern wertet sie als Ausdruck eines Zelldefektes.

Recht uneinheitlich sind die Befunde bei pulmonalen Erkrankungen. Kautzsch (43) stellte fest, daß in der Umstellungsphase chronischer Sauerstoffamngelzustände sich als führendes klinisches Symptom eine Erhöhung der Erythrozy-

tenzahl im peripheren Blut darbietet. Lissac u.M. (53) fanden bei 116 Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz in 84 % der Fälle eine deutliche Erhöhung der Hämatokritwerte, jedoch verbunden mit einer Makrozytose und einer Erniedrigung der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration.

Kaltreider u.M. (42) stellten lediglich bei Lungenfibrosen eine deutliche Erhöhung des Blutvolumens, dabei insbesondere des Erythrozytenvolumens, sowie der Hämoglobinwerte fest; bei Emphysematikern wurde jedoch jegliche Erhöhung dieser Werte vermißt. Bei Freedman und Penington (21) lagen die Werte für die Sauerstoffkapazität und das Gesamthämoglobin bei 8 Emphysematikern im Mittel über der Norm; eine Beziehung zwischen dem Ausmaß des Sauerstoffmangels und den vorhandenen Sauerstoffträgern ließ sich jedoch nicht herstellen. Marx (56,57) fand zwar bei einem Drittel seiner Patienten mit Lungenemphysem eine Vergrößerung der Sauerstoffkapazität, jedoch war eine statistische Sicherung der o.g. Relation ebenfalls nicht möglich. Ähnliche Befunde erhoben Vanier u.M. (81).

Hammarsten u.M. (32) sowie Ratto u.M. (66) vermißten jegliche Anpassung von Seiten des Erythrozyten-Hämoglobinsystems an den Sauerstoffmangel. Janota u.M. (41) und Berndt (5) fanden beim unkomplizierten Lungenemphysem nach statistischer Bearbeitung der Ergebnisse keine Polyglobulie, jedoch eine Makrozytose verbunden mit einer verminderten Farbstoffkonzentration der Erythrozyten. Lediglich beim ausgeprägten Cor pulmonale - Sicherung der Diagnose durch intracardiale Druckmessungen - trat in vereinzelten Fällen eine Polyglobulie auf (Janota u.M., 41). Rouing u.M. (70) machten für die fehlende Polyglobulie eine verringerte Lebensdauer der Erythrozyten verantwortlich, bei allerdings verstärkter Erythropoeserate.

Somit ergibt sich also aus der Literatur, daß einheitliche Vorstellungen über Ursachen, Ausmaß und Form einer reaktiven Polyglobulie bei Sauerstoffmangel unter pathologischen

Bedingungen noch nicht vorliegen.

Somit stellte sich die Aufgabe, durch vergleichende Bestimmungen am hämatopoetischen System die Gestalt der Polyglobulie, die Viskositätsverhältnisse, die Blutmenge und das gesamte zirkulierende Erythrozytenvolumen zu untersuchen. Dabei soll insbesondere der Frage nachgegangen werden, welche Faktoren im Einzelfall eine solche Polyglobulie verursachen oder welche Umstände ihre Ausbildung verhindern können.

Weiterhin sollen bei einigen ausgewählten Fällen (Patienten mit einem niedrigen arteriellen Sauerstoffdruck und Polyglobulie) die Auswirkungen von Aderlässen auf die Sauerstoffversorgung untersucht werden.

In den folgenden Abschnitten werden nun die bei drei verschiedenen Patientengruppen (Lungenemphysem, Herzinsuffizienz, angeborene Herzfehler) angewandten Methoden und gewonnenen Ergebnisse geschildert.

III. M e t h o d i k

1) Allgemeine Untersuchungen

- a) Hämoglobinbestimmung nach der Cyan-Methämoglobin-
methode
- b) Erythrozytenzahl/mm³
- c) Hämatokrit aus Kapillarblut
- d) Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration MCHC (in%)
$$= \frac{\text{Hgb (g\%)} \times 100}{\text{Hct (\%)}}$$
- e) Mittleres Volumen des Einzelerythrozyten MCV
$$= \frac{\text{Hct}}{\text{Ery (in Mill/mm}^3\text{)}}$$
- f) Mittlerer Erythrozytendurchmesser nach Bock
- g) Thrombozytenzahl/mm³ aus Kapillarblut
- h) Reticuluzyten im Kapillarblut (Färbung nach Hollboll,
mod. nach Heilmeyer)
- i) Mittelwert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit n.W.
$$= \frac{a + b/2}{2}$$
- k) Elektrophorese der Serumeiweiße sowie Bestimmung
des Gesamtproteingehaltes
- l) Eisenspiegel im Serum
- m) Eisenbindungskapazität im Serum

2) Spezielle Untersuchungen

- a) Messung der aktiven Blutmenge

Alle Methoden zur Bestimmung des Blutvolumens bzw. der aktiven Blutmenge beruhen auf dem Verdünnungsprinzip. Dabei wird eine bestimmte Menge eines Indikators intra-venös injiziert. Nach erfolgter Durchmischung wird eine Blutprobe entnommen und aus dem Grad der Verdünnung auf die Größe des Lösungsraumes geschlossen. Als Indikator-substanzen eignen sich Farbstoffe (Kongorot, Trypanrot,

Evans-blue), die sich selektiv an Plasmaalbumin binden, sowie eine Reihe von radioaktiven Isotopen (^{131}J , ^{32}P , ^{59}Fe , ^{51}Cr), die sich entweder im Plasmaraum verteilen oder an die Erythrozyten gebunden werden. Mit diesen Methoden wird somit entweder nur das Erythrozytenvolumen oder aber das Plasmavolumen bestimmt; das Gesamtblutvolumen berechnet sich dann anschließend mit Hilfe des venösen Hämatokrit.

Wir benutzten den Azofarbstoff Evans-blue und bestimmten somit das zirkulierende Plasmavolumen.

Beim nüchternen, ruhenden Patienten wurden ca. 25 ml Nativblut aus einer oberflächlichen Armvene entnommen. Anschließend wurden durch die gleiche Kanüle genau 3 ml einer 0,5 %igen sterilen Evans-blue-Lösung injiziert; zur vollständigen Überführung des Farbstoffes in die Blutbahn wurde mehrere Male Blut aspiriert und wieder reinjiziert. 6 und 10 Minuten nach der Injektion wurden jeweils 10 ml Blut aus einer Vene des anderen Armes entnommen. Nach Zentrifugieren der Blutproben wurde mit Hilfe des ersten ungefärbten Serums ein Standard bekannter Verdünnung hergestellt; die Verdünnung betrug 1 : 2250.

Die Herstellung des Standards geschah auf folgende Weise: Genau 3 ml Evans-blue-Lösung wurden aus der geeichten Spritze quantitativ in einen 250 ml Meßkolben überführt, der anschließend bis zur Eichmarke mit aq.bidest. aufgefüllt wurde. 0,4 ml dieser Verdünnung wurden nun in 3,6 ml ungefärbtes Serum eingebracht und damit gut vermischt.

Im Spektralphotometer "Zeiss" wurden die Extinktionen der gefärbten Seren gegen ungefärbtes Serum bei 620 nm gemessen. (Voruntersuchungen hatten ergeben, daß das Absorptionsmaximum für in Humanserum suspendiertem Evans-blue - Verdünnung 1 : 2250 - bei 620 nm lag.)

War der 10-Minuten-Wert kleiner als der 6-Minuten-Wert, so wurde in der Annahme, daß eine vollständige Durchmischung erst nach 10 Minuten stattgefunden hatte, der letztere Wert zur Berechnung herangezogen (s.Becker,4).

Wurde die Extinktion des Standards mit E_s , die der entnommenen Probe mit E_{pl} bezeichnet, so berechnete sich das Plasmavolumen PV nach der Formel

$$PV = \frac{E_s \times 2250}{E_{pl}} \quad (ml)$$

Nach den Untersuchungen von Becker (4), Chaplin u.M.(11), Gregersen und Rawson (29), Blum und Zbar (8) und Wintrobe (87) - simultane Bestimmung des Erythrozyten- und Plasmavolumens - gibt der venöse Hämatokrit das Erythrozytenvolumen für den ganzen Körper zu hoch an. Dies soll in erster Linie mit der unterschiedlichen Blutverteilung zusammenhängen. Die o.a. Autoren berechneten übereinstimmend einen Korrekturfaktor von 0.91, der, multipliziert mit dem venösen Hämatokrit den "wahren Körperkamatokrit" ergibt. Lediglich Wollheim (88,89,90) und Zissler (92) halten diese Korrektur für überflüssig.

Unter Zugrundelegen des Korrekturfaktors 0,91 berechnet sich dann das Blutvolumen BV zu

$$BV = \frac{PV \times 100}{100 - (Hct \times 0,91)}$$

Das Erythrozytenvolumen EV beträgt dann

$$EV = BV - PV$$

Die so erhaltenen Werte wurden auf das aktuelle Körpergewicht bezogen.

Zur Methodik der Blutvolumenbestimmung Literatur bei: Becker, H. (4); Blum und Zbar (8); Chaplin u.M. (11); Gregersen und Rawson (29); Hardewig (33); Klinker (45); Kuni u.M. (47); Graul u.M. (28); Schneider und Becker (76); Scholer (72,73,74); Scholer und Schnös (75); Todd-Sanford (78); Wintrobe (87); Wollheim (88,89,90) und Zissler (92).

b) Messung der relativen Viskosität des Blutes

Als Messapparatur diente ein speziell für diesen Zweck

gebautes Oswald-Viskosimeter. Die Temperaturkonstanz wurde gewährleistet durch Einbringen des Viskosimeters in ein Wasserbad von 25°C. Aus einer ungestauten oberflächlichen Armvene wurden drei Blutproben zu jeweils 5 ml entnommen. Die Gerinnungshemmung erfolgte durch Heparin. Da die hierbei verwendete Heparinmenge lediglich den Spritzenkonus ausfüllte, trat kein messbarer Verdünnungseffekt auf. Die relative - gegen Wasser der gleichen Temperatur gemessene - Viskosität wurde als Mittelwert aus den drei Messungen bestimmt.

Zur Viskosimetrie des Blutes Literatur bei:

Gram (27); Hess (35); Pirofsky (64); Rand u.M. (65); Köhler (46) und Wintrobe (87).

- c) Bestimmung der gesamten zirkulierenden Hämoglobinemenge

Das Gesamthämoglobin wurde bezogen auf das aktuelle Körpergewicht und errechnete sich nach

$$\text{Ges-Hb (g/kg)} = \text{Hb (g\%)} \times \text{BV (ml/kg)}$$

- d) Blutgasanalysen

Zur Analyse gelangte arterielles Blut der Arteria brachialis oder femoralis.

Zur Messung des arteriellen Sauerstoff- und Kohlendioxiddruckes kam eine kombinierte stabilisierte Ganzglas-Platin-Elektrode nach Gleichmann und Lübbers zur Anwendung. Die pH-Bestimmung im Blute erfolgte mit einer normalen Glaselektrode.

Der aktuelle Sauerstoff- und Kohlendioxidgehalt des arteriellen Blutes wurde mit dem manometrischen Apparat nach van Slyke bestimmt. Durch Tonometrieren in einem Kugeltonometer bei einem $p\text{CO}_2$ von ca 40 mm Hg und einem $p\text{O}_2$ von 200 mm Hg wurde in einem weiteren Arbeitsgang die Sauerstoffkapazität bestimmt.

Die Sauerstoffsättigung (in %) ist das Verhältnis zwischen

Sauerstoffgehalt und Sauerstoffkapazität.

Literatur zur Methodik der Blutgasanalysen bei:

Bartels u.M. (3) und Gleichmann und Lübbers (24,25).

3) Statistische Bearbeitung

Die statistische Auswertung erfolgte nach allgemein üblichen Methoden.

Der Mittelwert $\bar{x}$ einer Meßreihe ergibt sich aus

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Die Standardabweichung s errechnet sich zu

$$s = \pm \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

Der Korrelationskoeffizient r_{xy} zweier voneinander abhängiger Meßreihen stellt ein Maß für die stochastische Abhängigkeit zweier Größen dar und berechnet sich aus dem Quotienten von Kovarianz zu dem Produkt der Standardabweichungen:

$$r_{xy} = \frac{s_{xy}}{s_x \cdot s_y} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2 \sum (y_i - \bar{y})^2}}$$

Die Prüfung, ob sich ein Korrelationskoeffizient signifikant von Null unterscheidet, erfolgte durch Vergleich der Zufallshöchstwerte - bei jeweils anzugebender Irrtumswahrscheinlichkeit - der Geigy-Tabellen mit den errechneten Werten.

Durch Bestimmung der Regressionsgeraden versucht man, dem in einem Diagramm vorhandenen Punkteschwarm einen stetigen Linienzug anzupassen.

Der Regressionskoeffizient b_{xy} , bzw. b_{yx} ist definiert als Quotient aus Kovarianz und Summe der Abweichungsquadrate. Es ist

$$b_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \quad \text{und}$$

$$b_{yx} = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) (y_i - \bar{y})}{\sum (y_i - \bar{y})^2}$$

Dazu gehören die jeweiligen Geraden

$$Y = \bar{y} - b_{xy}(x - \bar{x}) \quad \text{und}$$

$$X = \bar{x} - b_{yx}(y - \bar{y})$$

Ist $r_{xy} \neq 0$, so sind b_{xy} und b_{yx} ebenfalls $\neq 0$.

Die Prüfung auf signifikanten Unterschied von Mittelwertsdifferenzen erfolgte stets, da wir es im Sinne der Statistik mit kleinen Stichproben zu tun hatten, mit dem t - Test.

Der t - Wert ergibt sich nach

$$t = \frac{\bar{x}' - \bar{x}''}{s_d} \sqrt{\frac{n_1 \times n_2}{n_1 + n_2}}, \quad \text{wobei}$$

$$s_d = \frac{1}{n_1 + n_2 - 2} \left[\sum (x'_i - \bar{x}')^2 + \sum (x''_i - \bar{x}'')^2 \right]$$

ist.

Die Beurteilung der Abweichung eines Stichprobenmittels $\bar{x}$ von seinem theoretischen Wert erfolgte nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x} - \mu}{s \sqrt{n}}$$

Literatur zur statistischen Bearbeitung:

Dittrich (16,17); Geigy-Tabellen (18); Freudenberg (22) und Weber (85).

4) Symbole und Normalwerte

CO ₂ a	arterieller Sauerstoffgehalt	18 - 19	Vol%
pO ₂ a	arterielle Sauerstoffspannung	80 - 94	mm Hg
O ₂ cap	Sauerstoffkapazität	20,0	Vol%
SO ₂ a	arterielle Sauerstoffsättigung	95 - 97	%
CCO ₂ a	arterieller Kohlensäuregehalt	45 - 55	Vol%
pCO ₂ a	arterielle Kohlensäurespannung	40	mm Hg
pH	pH im Vollblut	7,39 - 7,44	
BV	Blutvolumen	69,8 ± 16,6	ml/kg
PV	Plasmavolumen	42,1 ± 11,6	ml/kg
EV	Erythrozytenvolumen	27,7 ± 7,2	ml/kg
Hb	Hämoglobingehalt bei Männern	16,0 ± 2,0	g%
	bei Frauen	14,0 ± 2,0	g%
Hct	Hämatokrit	42,9 ± 7,0	%
MCHC	mittlere korpusk. Hb-konzentration	27,4 - 35,0	%
MCV	mittleres Volumen des Einzel- erythrozyten	86 - 96	
d _E	mittl. Erythrozyten-durchmesser	7,2 - 7,5	
Fe	Serumeisenspiegel bei Männern	80 - 150	µg %
	bei Frauen	60 - 140	µg %
EBK	Eisenbindungskapazität	250 - 400	µg %
Ret	Reticulozyten	1 - 13	o/oo
Thr	Thrombozyten	220000	/mm ³

5) Meßergebnisse bei Gesunden

Zur vergleichenden Prüfung der erhaltenen hämatologischen Daten wurden zunächst 16 gesunde Versuchspersonen (12 männlich, 4 weiblich), Studenten im Alter von 19 bis 26 Jahren, mit der angegebenen Methodik untersucht.

Bei 6 Versuchspersonen wurde eine Bestimmung des Blutvolumens vorgenommen.

Blutgasanalysen wurden in anderem Zusammenhang an 10 weiteren Studenten ausgeführt.

Die Ergebnisse sind nachfolgend Tabelle 1 und Tabelle 2 zu entnehmen.

Insgesamt ließ sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Werten der Literatur und den hier gemessenen finden. Die Normalwerte für die relative Viskosität des Vollblutes lagen nach der o.a. Methode bei $5,2 \pm 1,3$.

(Wenn nicht anders vermerkt, ist bei Mittelwertsangaben die Größe des Bereiches 2s.)

T a b e l l e 1

Nr.	Name	Hb (g%)	Ery (Mill)	Hct (%)	Visk	MCHC (%)	MCV ()	d _E	Thr.	Ret (o/oo)
1	Li.,J.	14,0	4,23	44,5	5,2	31,5	105,0	7,6	275	13
2	He.,G.	14,8	4,76	46,4	5,4	31,9	97,2	7,7	200	9
3	Gr.,K.	15,9	5,48	49,1	5,8	29,1	89,5	7,8	129	11
4	vD.,K.	14,7	4,60	44,4	4,7	33,1	96,5	7,6	101	6
5	Ku.,H.	16,7	4,36	50,6	6,1	33,2	115,5	7,3	133	12
6	Sü.,B.	15,1	5,12	41,5	6,2	36,3	81,0	7,3	239	8
7	Ba.,H.	15,7	4,97	45,0	5,4	34,9	90,5	7,6	188	8
8	Kl.,D.	14,3	4,49	41,5	4,9	34,5	92,5	7,9	102	4
9	St.,H.	16,0	5,52	49,5	6,0	32,4	89,5	7,7	191	9
10	Ad.,K.	15,8	4,94	48,4	5,6	32,7	98,0	7,6	172	14
11	Sr.,H.	15,6	4,78	46,6	5,0	33,5	97,5	7,3	114	2
12	Se.,P.	16,0	5,20	50,0	5,7	32,0	96,2	7,8	200	4
13	Br.,M.	14,3	4,35	43,2	4,6	33,2	99,2	7,1	211	6
14	Ar.,H.	13,1	4,01	38,5	4,1	34,2	96,0	7,1	231	7
15	Kl.,H.	12,9	3,84	42,8	4,4	30,3	113,0	7,7	224	8
16	Gü.,E.	13,9	4,69	42,8	4,8	32,6	91,5	7,8	196	4
	$\bar{x}$	14,9	4,71	45,3	5,2	32,7	96,5	7,5	181	7
	2s	2,2	0,98	7,1	1,3	3,5	17,4	0,5	-	-

Tabelle 1: Meßergebnisse bei 16 gesunden Versuchspersonen

T a b e l l e 2

Nr.	BV (ml/kg)	PV (ml/kg)	EV (ml/kg)	Ges-Hb (g/kg)
5	63,5	35,5	28,0	10,6
6	66,7	36,5	30,2	10,1
7	63,9	37,7	30,2	10,0
8	69,8	40,3	29,5	10,0
12	62,9	33,1	29,8	10,1
16	74,5	45,4	29,1	10,4

Tabelle 2: Ergebnisse der Blutvolumenbestimmung
bei 6 der insgesamt 16 gesunden Versuchspersonen

IV. E r g e b n i s s e

1) Krankengut

Mit der vorstehend beschriebenen einheitlichen Methodik wurden untersucht:

- 16 Normalpersonen
- 25 Patienten mit Lungenemphysem
- 15 Patienten mit Herzinsuffizienz (Linksversagen)
- 5 Patienten mit angeborenen Herzfehlern

61 Personen

Bei 4 Patienten mit Lungenemphysem wurden Aderlässe durchgeführt und deren Auswirkungen auf die Blutviskosität sowie die Sauerstoffversorgung studiert.

Die Untersuchungen wurden zwischen dem 1. Januar 1964 und dem 20. Februar 1965 an der Medizinischen Klinik der Universität Marburg durchgeführt.

Da alle Patienten das gemeinsame Merkmal "Sauerstoffmangel" aufweisen, erscheint es sinnvoll, in der nun folgenden Besprechung der einzelnen Ergebnisse das Augenmerk sowohl auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen zu richten als auch in besonderem Maße die Reaktionsweise in Abhängigkeit vom Sauerstoffmangel unterschiedlichen Grades bei dem Kollektiv der Patienten zu betrachten.

2) Beziehung zwischen Viskosität und Hämatokrit

Bekanntlich verhält sich die Viskosität einer kolloidalen Flüssigkeit direkt proportional zur Konzentration der Partikel und umgekehrt proportional zur Temperatur. Auch für Vollblut, das im strengen Sinne keine kolloidale Flüssigkeit darstellt, wurde diese Gesetzmäßigkeit von Pirofsky (64) und Rand u.M. (65) bestätigt. Recht kompliziert gebaute Meßapparaturen gestatteten es ihnen, die absolute Viskosität (in centipoise) zu bestimmen.

In dem hier vorliegenden Fall kam es jedoch darauf an, mit möglichst einfachen Mitteln zu einer Aussage über die Blutviskosität zu kommen. Als Meßapparatur bot sich dafür ein Oswald-Viskosimeter an, mit dem jedoch nur die relative Viskosität des Vollblutes gemessen werden konnte.

Um die Brauchbarkeit dieser Methode zu überprüfen, wurden sämtliche Wertepaare für Hämatokrit und Viskosität in einem Diagramm dargestellt (Abbildung 1). Wie die Abbildung zeigt, nimmt mit steigenden Hämatokritwerten auch die Viskosität zu.

Zur Feststellung einer statistischen Abhängigkeit wurde der dazu gehörige Korrelationskoeffizient r_{xy} berechnet; er ergab sich zu + 0,916. Der Zufallshöchstwert für $p = 0,001$ betrug für die entsprechenden Freiheitsgrade 0,398. Da $0,916 > 0,398$, unterscheidet sich der Korrelationskoeffizient mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit von Null. Die absolute Größe des Korrelationskoeffizienten (0,916) besagt, daß zwischen Viskosität und Hämatokrit eine hohe korrelative Abhängigkeit besteht.

Die daraufhin angestellte Regressionsrechnung ergab einen Koeffizienten $b_{xy} = + 0,20$; die dazu gehörige Gleichung der Geraden lautet

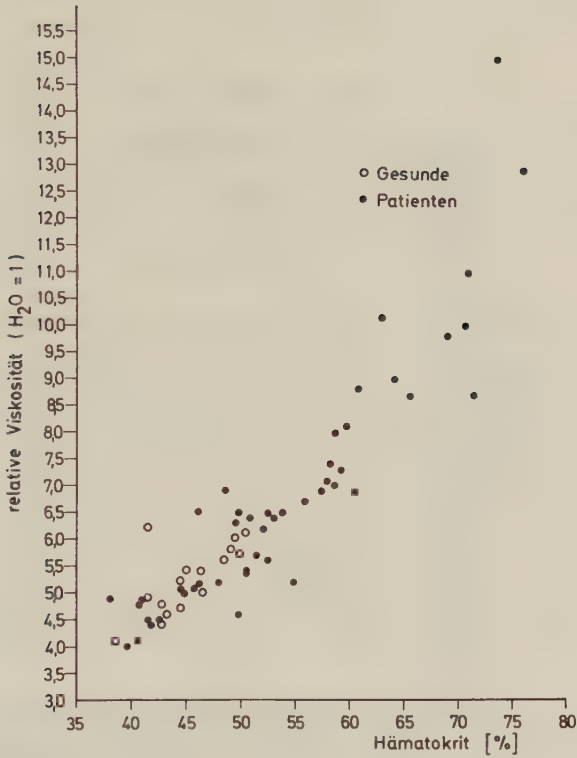


Abbildung 1: Beziehung zwischen Hämatokrit und relativer Viskosität des Vollblutes für Gesunde und Patienten

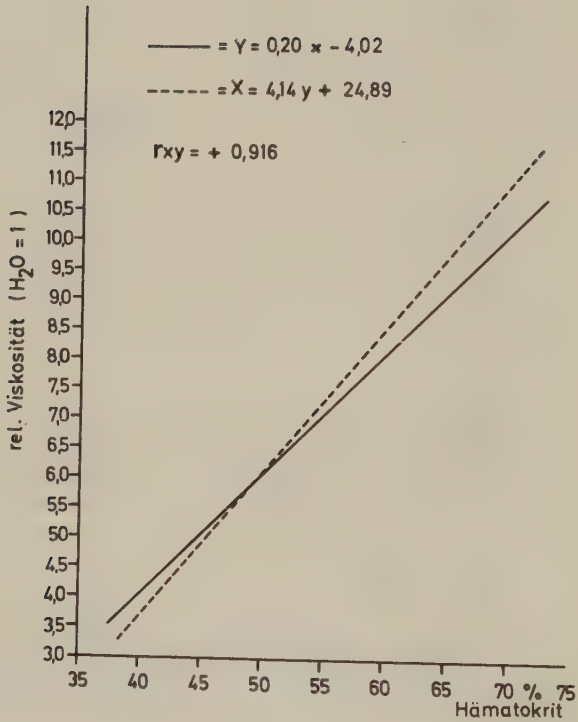


Abbildung 2: Darstellung der Regressionsgeraden für die Beziehung Hämatokrit - relative Viskosität

$$Y = 0,20 x - 4,02$$

D.h.: Wenn der Hämatokrit um 1% zunimmt, steigt die Viskosität im Mittel um 0,2 Einheiten an.

Der Koeffizient b_{yx} betrug + 4,14; die entsprechende Gleichung lautet

$$X = 4,14 y + 24,89$$

Das bedeutet umgekehrt, daß bei Ansteigen der Viskosität um eine Einheit der Hämatokritwert im Mittel um 4,14% zunimmt. Hinzuzufügen ist, daß diese Beziehungen nur in dem hier gemessenen Bereich gültig sind, also nur zwischen Hämatokritwerten von 38% bis 76%.

Die Regressionsgeraden sind in Abb. 2 dargestellt.

Somit besteht in dem hier vorliegenden Bereich eine lineare Beziehung zwischen Hämatokrit und Blutviskosität. Nach Rand u.M. (65) besteht diese Linearität annähernd bis zu Hämatokritwerten von 60%; bei weiterer Steigerung des Hämatokrit nimmt die Viskosität jedoch exponentiell zu. Die letztere Feststellung konnten wir nicht treffen. Dies ist möglicherweise dadurch bedingt, daß die Zahl der Wertepaare mit einem Hämatokritwert von über 60% zu gering war, um eine derartige Gesetzmäßigkeit erkennen zu lassen.

Aus dem bisher Gesagten ergibt sich jedoch, daß die von uns angewandte Methode der Viskositätsbestimmung für klinische Belange durchaus als ausreichend zu betrachten ist, zumal die anfangs erwähnte Gesetzmäßigkeit mit Hilfe der verwandten Meßapparatur in vollem Umfang reproduzierbar war.

3) Blutgasanalysen

Einen Überblick über die Meßergebnisse gibt Tabelle 3. Aus Tabelle 4 sind die jeweiligen Mittelwerte und Standardabweichungen für pO_2a , pCO_2a und pH zu ersehen.

T a b e l l e 3

Nr.	Name	pO ₂ ^a (mm Hg)	CO ₂ ^a (Vol%)	O ₂ cap (Vol%)	SO ₂ ^a (%)	pCO ₂ ^a (mm Hg)	CCO ₂ ^a (Vol%)	pH
1	El.,J.	45,9	15,42	21,14	72,1	60,0	63,20	7,354
2	Wa.,H.	53,0	20,40	16,54	79,7	47,5	52,45	7,360
3	Wü.,W.	81,0	17,80	18,94	94,0	39,0	48,95	7,410
4	Fl.,K.	65,6	16,40	18,15	90,3	37,0	49,20	7,445
5	La.,E.	58,6	20,70	22,17	92,9	38,3	52,15	7,423
6	Mo.,H.	54,5	17,50	21,20	82,6	61,0	60,70	7,317
7	Pe.,F.	42,0	13,65	21,85	62,5	67,5	66,70	7,378
8	Ve.,H.	46,4	16,10	21,70	74,2	60,0	64,00	7,365
9	He.,H.	45,5	18,25	24,52	74,4	58,0	56,40	7,365
10	La.,K.	81,4	20,52	21,60	95,0	44,5	45,20	7,388
11	Su.,H.	57,3	12,24	14,98	81,7	42,0	47,75	7,370
12	Kr.,J.	41,5	-	26,05	-	59,3	-	7,349
13	Br.,F.	60,9	17,82	20,63	86,3	41,5	53,10	7,421
14	So.,J.	40,6	11,55	17,80	66,7	56,0	67,10	7,371
15	Cy.,W.	63,0	18,26	20,47	89,2	43,0	52,80	7,400
16	We.,A.	54,9	15,53	17,95	86,4	49,5	53,80	7,320
17	We.,R.	40,8	19,32	24,58	78,8	53,0	62,68	7,385
18	Br.,J.	52,8	19,29	23,11	83,4	50,0	66,80	7,400
19	Cw.,P.	47,4	14,92	17,43	85,6	41,0	59,00	7,453
20	We.,J.	45,3	-	-	-	53,5	-	7,350
21	Li.,W.	24,3	7,15	20,39	35,1	71,0	73,95	7,294
22	Wi.,F.	38,6	15,51	23,68	65,4	59,5	69,60	7,413
23	Ka.,M.	48,7	19,48	22,24	87,6	50,5	64,10	7,327
24	Sm.,J.	51,0	17,77	23,11	76,8	42,0	51,85	7,426
25	Fr.,G.	52,2	-	17,82	-	41,0	-	7,438

T a b e l l e 3

Nr.	Name	pO ₂ a (mm Hg)	CO ₂ a (Vol%)	O ₂ cap (Vol%)	SO ₂ a (%)	pCO ₂ a (mm Hg)	CCO ₂ a (Vol%)	pH
26	Bu.,E.	89,4	18,32	19,70	92,9	42,0	46,30	7,342
27	Fl.,P.	67,0	16,30	18,20	89,5	32,5	45,20	7,474
28	Co.,H.	66,4	15,45	16,70	92,5	29,3	39,95	7,455
29	Se.,E.	78,4	18,55	19,75	94,0	37,3	42,60	7,412
30	Wa.,F.	83,3	19,33	21,60	93,8	41,2	46,90	7,411
31	Bu.,A.	67,9	16,60	18,92	87,8	38,4	50,00	7,432
32	We.,H.	72,2	17,50	19,00	92,2	31,3	38,15	7,447
33	Se.,E.	61,4	-	15,65	-	41,0	-	7,409
34	Ha.,F.	81,6	15,81	16,58	95,3	43,0	50,20	7,410
35	Si.,E.	53,5	-	18,93	-	44,0	-	7,380
36	Ma.,E.	81,9	16,95	17,42	97,3	33,5	53,10	7,487
37	Kl.,K.	73,2	17,72	20,03	88,4	40,0	48,40	7,418
38	Me.,H.	77,8	-	-	-	28,0	-	7,490
39	We.,F.	57,0	18,03	20,17	88,6	27,0	46,40	7,542
40	He.,H.	63,4	15,98	16,30	98,1	33,0	46,91	7,456
41	Mü.,H.	64,3	19,54	22,97	85,1	34,0	42,00	7,428
42	Sn.,S.	41,6	19,87	30,33	65,4	36,0	36,30	7,389
43	Ni.,R.	57,2	-	28,39	-	32,0	38,40	7,487
44	He.,K.	52,0	17,84	23,32	76,5	34,5	41,50	7,453
45	Bu.,M.	68,9	14,58	17,24	84,6	34,0	36,90	7,424

Tabelle 3: Ergebnisse der Blutgasanalysen

Nr. 1 - 25 : Lungenemphysem

Nr. 26 - 40 : Herzinsuffizienz (Linksversagen)

Nr. 41 - 45 : Congenitale Vitien

Dabei fällt auf, daß die Hypoxämie am ausgeprägtesten bei den Emphysematikern ist; es folgt die Gruppe der congenitalen Vitien und mit weitem Abstand die der Patienten mit Linksherzversagen.

Die Ergebnisse der Sauerstoffdruckmessung dürfen allerdings nicht verallgemeinert werden. Insbesondere bei der Gruppe der Emphysematiker haben wir es mit einer bestimmten Auswahl zu tun, insofern als Patienten mit schwerer respiratorischer Insuffizienz vermehrt zur stationären Aufnahme kommen als solche, bei denen ein Sauerstoffmangel geringeren Ausmaßes besteht.

T a b e l l e 4

		Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Gr. V
	n	45	25	15	5
pO _{2a}	$\bar{x}$	58,9	51,6	71,6	56,5
	2s	29,4	24,6	20,8	21,4
	$\bar{x}$	43,9	50,6	36,1	34,1
pCO _{2a}	2s	21,8	19,4	11,5	2,1
	$\bar{x}$	7,405	7,380	7,437	7,436
pH	2s	0,032	0,026	0,031	0,023

Tabelle 4: Mittelwerte und Standardabweichungen für pO_{2a}, pCO_{2a} und pH

Gruppe II : Krankenkollektiv

Gruppe III : Lungenemphysem und Cor pulmonale

Gruppe IV : Herzinsuffizienz (Linksversagen)

Gruppe V : Congenitale Vitien

Weiterhin finden wir bei dieser Gruppe eine im Mittel deutlich erhöhte Kohlensäurespannung sowie einen an der unteren Grenze der Norm liegenden pH-Wert. Beide Befunde

sprechen für das Vorliegen einer respiratorischen Azidose und stehen in Einklang mit den Untersuchungen von Freedman und Penington (21), Marx (57,58) und Vanier u.M. (81). Eine vermehrte Kohlensäureretention sowie ein Absinken des pH, verbunden mit einer Hypoxämie, sind nach Marx (58) Kennzeichen des Übergangs vom obstruktiven Lungenemphysem zum chronischen Cor pulmonale; als Ursache ist hierfür ein Überwiegen der alveolaren Minderbelüftung über die gleichfalls verminderte Lungendurchblutung anzusehen. Rossier (69) prägte für dieses Zustandsbild den Begriff der Globalinsuffizienz und unterschied ihn von dem der Partialinsuffizienz, bei der lediglich eine Hypoxämie, jedoch noch keine Hyperkapnie besteht. Deutlich ausgeprägte Veränderungen im Sinne der Globalinsuffizienz fanden wir bei 12 der insgesamt 25 Emphysematiker, während bei den beiden anderen Gruppen in keinem Falle die Kombination von Hypoxämie und Hyperkapnie festzustellen war. Sowohl bei den Patienten mit Herzinsuffizienz als auch bei denen mit einem angeborenen Herzfehler lagen die Werte für die Kohlendioxidspannung im Mittel subnormal; der pH-Wert bewegte sich an der oberen Grenze der Norm.

4) Hämoglobingehalt

Obwohl bei 15 Emphysepatienten und 4 weiteren Patienten mit einem angeborenen Herzfehler der Hämoglobingehalt über 16 g% lag, ließ sich bei keiner Gruppe ein signifikanter Unterschied gegenüber den von uns untersuchten 16 Normalpersonen nachweisen (s. Tabelle 6); bei der Gruppe der Herzinsuffizienzen lag der Mittelwert sogar unterhalb von dem der Normalpersonen. Eine Erhöhung des Hämoglobingehaltes über 16 g% zeigten nur 2 Patienten dieser Gruppe. Aus diesem Grunde wurde auch darauf verzichtet, einen statistischen Zusammenhang zwischen Sauerstoffmangel und Hämoglobingehalt herzustellen.

Das Fehlen signifikanter Unterschiede ist zweifellos Folge der erheblichen Streuung, wobei hinzuzufügen ist, daß die

T a b e l l e 5

Nr.	Hgb (g%)	Hct (%)	Visk	MCHC (%)	Nr.	Hgb (g%)	Hct (%)	Visk	MCHC (%)
1	15,8	52,5	6,5	30,2	24	18,3	59,2	7,3	30,9
2	14,8	52,1	6,2	28,4	25	14,4	48,0	5,2	30,1
3	16,3	50,8	6,4	32,1	26	15,3	46,0	6,5	33,2
4	12,2	38,1	4,9	32,0	27	13,6	42,5	4,5	31,9
5	16,7	54,2	6,5	30,8	28	12,6	39,6	4,0	31,8
6	17,4	57,5	6,9	30,3	29	16,0	53,1	6,4	30,2
7	17,1	63,1	10,1	26,7	30	18,0	55,9	6,7	32,4
8	16,5	57,9	7,1	28,5	31	14,3	45,8	5,1	31,3
9	19,4	70,7	10,0	27,5	32	15,3	48,4	5,1	31,3
10	15,5	54,9	5,2	28,4	33	11,6	40,6	4,1	28,7
11	12,2	40,9	4,6	30,0	34	13,0	41,5	4,5	30,9
12	21,6	73,7	15,0	28,5	35	15,5	52,5	5,6	29,5
13	16,1	50,6	5,4	31,9	36	12,9	40,8	4,8	31,6
14	16,0	58,7	7,0	27,5	37	16,3	50,6	5,4	32,2
15	16,1	48,7	5,6	33,0	38	13,0	44,9	5,0	28,9
16	13,6	46,3	5,2	29,5	39	15,8	49,7	6,5	31,8
17	21,0	71,5	8,7	29,4	40	12,8	41,1	4,9	31,2
18	17,8	58,7	8,0	30,3	41	17,1	49,6	6,3	34,5
19	14,3	44,4	5,2	30,9	42	32,7	76,1	12,9	31,1
20	19,2	64,1	9,0	29,9	43	19,4	58,3	7,4	33,4
21	15,0	51,4	5,7	29,3	44	17,9	69,0	9,8	26,0
22	18,4	65,6	8,7	28,0	45	12,1	41,5	4,4	28,3
23	17,4	59,8	8,1	29,1					

Tabelle 5: Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Viskosität und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

T a b e l l e 6

		Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Gr. V
	n	16	45	25	15	5
	$\bar{x}$	14,9	16,0	16,5	14,4	18,0
	2s	2,2	5,3	4,7	3,6	9,4
Hgb	t	-	0,669	1,275	0,642	1,298
	p	-	-	-	-	-
	$\bar{x}$	45,3	52,9	55,7	46,2	58,9
	2s	7,1	19,6	18,3	10,5	28,1
Hot	t	-	0,347	4,325	0,126	0,516
	p	-	-	<u>0,01</u>	-	-
	$\bar{x}$	5,2	6,7	7,1	5,4	8,2
	2s	1,3	4,5	4,6	2,0	6,6
Visk	t	-	1,293	3,235	0,618	2,158
	p	-	-	<u>0,01</u>	-	-
	$\bar{x}$	32,7	30,3	29,7	31,1	30,6
	2s	3,5	3,7	3,4	2,6	7,0
MCHC	t	-	2,480	3,180	1,879	0,820
	p	-	<u>0,02</u>	<u>0,01</u>	-	-

Tabelle 6 : Ergebnisse der statistischen Bearbeitung für Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Viskosität und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Gruppe I : Normalpersonen Gruppe III : Lungenemphysem
 Gruppe II : Krankenkollektiv Gruppe IV : Herzinsuffizienz
 Gruppe V : Congenitale Vitien

Gruppe der Patienten mit angeborenen Herzfehlern sehr klein ist ($n = 5$), so daß sich bereits eine deutliche Abweichung vom Mittelwert (Pat. Nr. 45) in verstärktem Ausmaße bemerkbar macht.

Diese Untersuchungen bestätigen die Ergebnisse von Marx (56,57), der feststellte, daß die Höhe der Sauerstoffkapazität bzw. des Hämoglobingehaltes sowohl beim Lungenemphysem als auch bei der Herzinsuffizienz in keiner Beziehung zum arteriellen Sauerstoffdruck steht. Lediglich bei congenitalen Vitien fand er eine negative Korrelation zwischen der Sauerstoffkapazität und dem arteriellen Sauerstoffdruck. Hammarsten u.M. (32), Janota u.M. (41), Kaltreider u.M. (42) sowie Vanier u.M. (81) vermißten überhaupt jegliche Erhöhung des Hämoglobingehaltes. Freedman und Penington (21) und Lissac u.M. (53) fanden ebenfalls keine Beziehung zwischen Sauerstoffmangel und Hämoglobingehalt.

Zusammenfassend können wir somit sagen, daß der Organismus sowohl beim Lungenemphysem als auch bei der Herzinsuffizienz den Sauerstoffmangel nicht durch eine Vermehrung des Hämoglobingehaltes zu kompensieren versucht. Die nur geringe Anzahl der Patienten mit angeborenen Herzfehlern läßt in dieser Richtung keinen zuverlässigen Schluß zu.

5) Viskosität, Hämatokrit und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration

Da nach IV,1 ein enger Zusammenhang zwischen Viskosität und Hämatokrit besteht, erscheint es sinnvoll, die Veränderung beider Größen gemeinsam zu betrachten.

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich ist, liegen lediglich beim Lungenemphysem die Mittelwerte für Hämatokrit und Viskosität signifikant ($p = 0,01$) über denen der gesunden Versuchspersonen. Bei den übrigen Gruppen ist kein statistisch gesicherter Unterschied festzustellen; dabei gilt für die Gruppe der angeborenen Herzfehler das Gleiche wie unter IV,4 Gesagte.

Da nun beim Lungenemphysem der Hämatokritwert, jedoch nicht der Hämoglobingehalt signifikant erhöht ist, findet sich eine signifikante Verminderung ($p = 0,01$) der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC). Auch bei den beiden anderen Gruppen ist die MCHC erniedrigt; allerdings sind die Unterschiede nicht statistisch gesichert.

Eine Beurteilung dieser Befunde erfolgt im Zusammenhang mit IV,6 (Erythrozytenzahl, mittleres Zellvolumen, Erythrozytendurchmesser).

6) Erythrozytenzahl, mittleres Zellvolumen und Erythrozytendurchmesser
(s. Tabellen 7 u. 8)

Bei der von uns angewandten Methode der Erythrozytenzählung (Auszählung in der Kammer nach Zeiss-Thoma, Doppelbestimmung) können trotz sorgfältigen Arbeitens Schwankungen bis $\pm 40\%$ um den wahren Wert vorkommen (Dittrich, 16). Da wir über keine bessere Methode verfügten, bestimmten wir die Erythrozytenzahl auf diese Weise, um zu einer Aussage über das mittlere Volumen des Einzelerythrozyten zu kommen.

Der Normalwert für MCV sowie dessen Streuung erscheinen gegenüber den Angaben der Literatur erhöht. Die Erhöhung des Normalwertes läßt einen gerichteten Fehler vermuten, der möglicherweise dadurch bedingt ist, daß in die Berechnung des MCV der "unkorrigierte" Kapillar-Hämatokritwert einging; d.h. durch die Nichtberücksichtigung des in der Zellsäule nach dem Zentrifugieren noch vorhandenen Restplasmas ("trapped plasma") wird der Hämatokritwert u.U. zu hoch angegeben. Damit erhöht sich zwangsläufig auch der Wert für MCV. Infolge der nicht einheitlichen Angaben in der Literatur über die Menge des Restplasmas verzichteten wir auf eine Korrektur und nahmen somit insgesamt erhöhte Werte in Kauf. Für unsere

T a b e l l e 7

Nr.	Ery (Mill)	MCV (μ^3)	d _E (μ)	Thrombo (1000/mm ³)	Reti (o/oo)
1	6,22	84,2	8,9	179	11
2	5,30	98,2	7,8	229	7
3	5,34	95,1	8,0	190	8
4	4,03	94,5	7,3	367	7
5	5,97	90,8	7,9	154	3
6	5,24	109,5	7,9	141	7
7	6,32	100,0	8,0	141	7
8	5,47	94,5	8,1	101	11
9	7,50	94,4	8,0	113	9
10	5,28	104,0	8,3	150	3
11	3,38	121,0	8,3	327	16
12	6,65	110,5	8,5	113	3
13	4,75	106,5	8,0	99	3
14	6,12	95,7	8,6	204	0
15	4,98	97,8	7,8	160	3
16	4,57	101,0	8,2	258	2
17	6,32	113,0	7,9	76	3
18	5,25	112,0	7,9	192	6
19	4,72	94,0	8,0	125	1
20	6,27	102,5	8,0	182	4
21	4,86	106,0	8,0	168	5
22	6,18	106,0	8,0	132	17
23	54,8	109,0	7,8	120	0
24	6,58	90,2	8,0	84	7
25	4,13	116,0	8,2	54	7

T a b e l l e 7

Nr.	Ery (Mill)	MVC (μ^3)	d_E (μ)	Thrombo (1000/mm ³)	Reti (o/oo)
26	6,33	72,5	7,1	188	14
27	3,94	108,0	7,5	48	7
28	4,50	88,0	8,1	145	9
29	5,67	93,5	8,0	189	12
30	5,75	97,2	8,2	110	1
31	4,31	106,2	7,9	113	3
32	4,39	110,0	7,8	148	1
33	3,95	102,8	8,5	51	7
34	4,26	98,5	7,7	106	5
35	5,71	91,4	7,8	130	7
36	4,34	94,1	7,6	154	1
37	5,21	97,0	8,1	101	0
38	4,09	109,0	8,1	168	4
39	5,18	96,0	8,0	174	9
40	4,11	100,0	8,3	193	6
41	5,10	95,2	7,9	175	7
42	7,75	98,0	7,7	157	7
43	5,63	103,0	7,8	121	1
44	7,61	89,5	7,7	102	19
45	5,12	83,5	7,8	115	2

Tabelle 7 : Erythrozytenzahl und -durchmesser,
mittleres Zellvolumen, Thrombozyten und Reticulo-
zyten

T a b e l l e 8

		Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV	Gr. V
	n	16	45	25	15	5
Ery	$\bar{x}$	4,71	5,33	5,48	4,78	6,24
	2s	0,98	1,03	1,89	1,56	2,66
	t	-	2,518	3,740	0,466	5,329
	p	-	<u>0,02</u>	<u>0,01</u>	-	<u>0,01</u>
MCV	$\bar{x}$	96,5	99,5	101,8	97,6	93,6
	2s	17,4	17,0	17,9	15,9	15,1
	t	-	0,140	0,210	0,043	0,078
	p	-	-	-	-	-
d_E	$\bar{x}$	7,5	7,9	8,0	7,9	7,8
	2s	0,5	0,6	0,6	0,2	0,7
	t	-	14,405	18,185	11,910	10,697
	p	-	<u>0,01</u>	<u>0,01</u>	<u>0,01</u>	<u>0,01</u>
Thr.	$\bar{x}$	181	149	162	134	134
Reti	$\bar{x}$	7	6	6	5	7

Tabelle 8 : Ergebnisse der statistischen Bearbeitung für Ery, Mcv und d_E . Mittelwerte für Thrombozyten und Reticulozyten

Gruppe I : Normalpersonen Gruppe III : Lungenemphysem
 Gruppe II : Krankenkollektiv Gruppe IV : Herzinsuffizienz
 Gruppe V : Congenitale Vitien

Betrachtung ist dies jedoch unerheblich, da es im wesentlichen auf die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und nicht auf die Absolutwerte ankommt. Die vergrößerte Streuung ist sicherlich durch die der Methode selbst innewohnenden Fehlermöglichkeiten bedingt.

Dennoch ist nicht zu übersehen, daß bei den Gruppen III und IV im Mittel eine Makrozytose zu finden ist, die allerdings statistisch nicht gesichert ist. Bei der Messung des Erythrozytendurchmessers nach Bock tritt diese Makrozytose jedoch deutlich zutage. Dabei ist bei allen Krankengruppen der Erythrozytendurchmesser gegenüber dem von uns bestimmten Normalwert signifikant erhöht (s. Tabelle 8).

Betrachten wir die bisher berichteten Ergebnisse zusammenhängend, so können wir feststellen, daß bei Sauerstoffmangel eine Tendenz zur Makrozytose besteht; am deutlichsten ist diese Makrozytose bei der Gruppe der Emphysematiker ausgeprägt. Eine im Mittel verminderte Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten finden wir bei allen Krankheitsgruppen, jedoch ist die MCHC nur beim Lungenemphysem, bzw. beginnenden Cor pulmonale signifikant niedriger.

Da der bei den Emphysemkranken erhöhte Hämatokrit mit gewissen Einschränkungen als Ausdruck der Makrozytose zu werten ist, erschien es sinnvoll, diese Meßgröße mit andern Daten des Blutchemismus bzw. der Blutgase zu korrelieren. Es ergab sich nun, daß bei steigender arterieller Kohlendioxidspannung auch der Hämatokrit ansteigt, wie dies Abb. 3 zeigt. Nach statistischer Bearbeitung errechnete sich ein Korrelationskoeffizient $r_{xy} = + 0,553$. Der zugehörige Zufallshöchstwert betrug 0,505. Der errechnete Wert unterscheidet sich demnach signifikant von Null, da $0,505 > 0,553$. Somit ist die erhöhte pCO_2 als einer der ursächlichen Faktoren für die Makrozytose anzusehen.

Ähnliche Befunde erhoben Berndt (5), Freedman und Penington (21), Hammarsten u.M. (32), Janota u.M. (41),

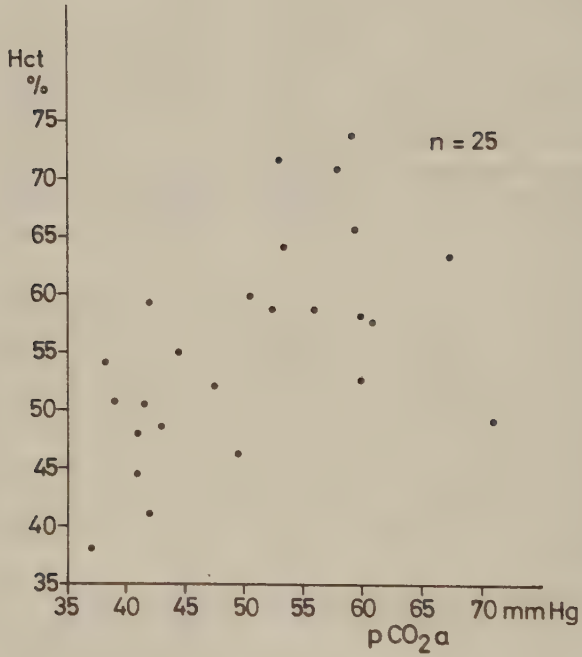


Abbildung 3 : Hämatokrit in Abhängigkeit von der arteriellen Kohlendioxydspannung bei 25 Emphysempatienten

Lissac u.M. (53) sowie Vanier u.M. (81), während hingegen Kaltreider u.M. (42) beim Lungenemphysem keine Hämatokriterhöhung feststellen konnten. Berndt (5) sieht die Makrozytose als Zeichen eines Zelldefektes an; diskutiert werden als Ursachen eine erhöhte arterielle Kohlendioxydspannung, ein Leberschaden und ein Quellungsvorgang, bedingt durch vermehrten Milchsäuregehalt der Erythrozyten. Vanier u.M. (81) fanden eine negative Korrelation zwischen der arteriellen Kohlendioxydspannung und der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration. Ebenso machen Janota u.M. (41) die beim Emphysem vorhandene erhöhte Kohlendioxydspannung sowie Elektrolytveränderungen für die Makrozytose verantwortlich.

Auf Grund unserer Ergebnisse, die mit denen der Literatur gut übereinstimmen, können wir sagen, daß man bei den hier vorliegenden Veränderungen seitens des Hämoglobin-Erythrozyten-Systems nicht von Kompensationsmechanismen im Sinne einer Anpassung an den Sauerstoffmangel sprechen kann.

Das Gegenteil scheint eher der Fall zu sein, wenn man bedenkt, daß die durch die Makrozytose bedingte Erhöhung des Hämatokritwertes - noch dazu ohne vermehrte Hämoglobineinlagerung - zu einer zusätzlichen Viskositätszunahme führt, die hämodynamisch nicht von Vorteil ist. Denn wie Schwarzkopf (77) berichtet, ist bei erhöhten Hämatokritwerten mit einer Verminderung der Blutströmungsgeschwindigkeit bis zu 25% in den großen Gefäßen sowie mit einem während der Diastole herwärts gerichteten Rückstrom zu rechnen. Dazu ergänzend fand Braasch (9) eine verminderte Erythrozytenflexibilität infolge einer durch verschiedene Noxen ausgelösten Makrozytose. Die herabgesetzte Zellflexibilität ruft eine Viskositätserhöhung mit konsekutiver Steigerung des peripheren Widerstandes bei gleichzeitiger Verminderung des Herzzeitvolumens hervor.

7) Thrombozyten und Reticulozyten

Die Bestimmung der Thrombozyten und Reticulozyten ergab insgesamt keine gerichteten Veränderungen. Lediglich 6 Patienten des Kollektivs wiesen Thrombozytenzahlen unter $100000/\text{mm}^3$ auf und nur 4 der insgesamt 45 Patienten hatten eine Reticulozytose mit Werten über 13 o/oo.

8) Blutvolumen, Erythrozytenvolumen und totale zirkulierende Hämoglobinmenge

Da nun nach IV,4 und IV,6 eine relative Zunahme der Sauerstoffkapazität nicht oder nur in geringem Umfange festzustellen war, lag es nahe, die absolute, im Körper verfügbare Menge an Sauerstoffträgern zu bestimmen.

Neben der bisherigen Unterteilung des Patientenkollektivs in die drei Krankheitsgruppen nahmen wir zusätzlich noch eine weitere Einteilung nach dem Grad der Hypoxämie vor. Gruppe I ($n = 10$) wies dabei einen pO_2a von mehr als 70 mm Hg und Gruppe II ($n = 35$) einen pO_2a von weniger als 70 mm Hg auf. Die Ergebnisse sind den Tabellen 9 und 10 zu entnehmen.

Im Sinne der Wollheimschen Definition sahen wir eine Plusdekompensation dann als gegeben an, wenn Werte von 89 ml/kg für das Blutvolumen überschritten wurden. Als minusdekompensiert (= gefäßinsuffizient) betrachteten wir Patienten mit einem Blutvolumen von weniger als 60 ml/kg.

Plusdekompensiert waren demnach 13 Patienten (Emphysem: 9, Herzinsuffizienz: 2, angeborene Herzfehler: 2). 9 Patienten (Emphysem: 6, Herzinsuffizienz: 3) wiesen eine Minusdekompensation auf. Eine Vergrößerung des Erythrozytenvolumens war bei insgesamt 22 Patienten festzustellen. Das bedeutet, daß längst nicht bei allen Fällen, die ein erhöhtes Erythrozytenvolumen aufweisen, gleichzeitig eine Vergrößerung der aktiven Blutmenge besteht.

Wie Tabelle 10 zeigt, ist das Erythrozytenvolumen im

T a b e l l e 9

Nr.	pO ₂ a (mm Hg)	BV (ml/kg)	PV (ml/kg)	EV (ml/kg)	Ges-Hb (g/kg)
1	45,9	<u>106,5</u>	<u>59,0</u>	<u>47,5</u>	16,9
2	53,0	82,5	44,7	<u>40,5</u>	12,6
3	81,0	58,6 x	35,0	23,6	9,5
4	65,6	57,8 x	36,2	21,6	7,0
5	58,6	67,6	35,1	32,5	11,3
6	54,5	82,2	42,5	<u>39,7</u>	14,3
7	42,0	<u>100,0</u>	43,0	<u>57,0</u>	16,6
8	46,4	58,5 x	27,4	31,1	9,7
9	45,5	<u>93,5</u>	35,2	<u>58,3</u>	18,2
10	81,4	52,0 x	27,3	24,7	8,1
11	57,3	70,2	44,1	26,1	8,6
12	41,5	<u>93,0</u>	30,6	<u>62,4</u>	20,1
13	60,9	72,4	38,0	34,4	11,6
14	40,6	<u>89,0</u>	42,3	<u>46,7</u>	14,3
15	63,0	76,3	40,8	<u>35,5</u>	12,3
16	54,9	86,9	52,9	34,0	11,8
17	40,8	<u>114,0</u>	44,9	<u>69,1</u>	23,9
18	52,8	66,1	30,1	<u>36,0</u>	11,7
19	47,4	58,0 x	35,0	23,0	8,3
20	45,3	60,0	24,6	35,4	11,6
21	24,3	<u>90,6</u>	48,2	<u>42,4</u>	13,6
22	38,6	<u>101,0</u>	40,0	<u>61,0</u>	18,6
23	48,7	66,4	29,6	<u>36,8</u>	11,6
24	51,0	75,0	35,2	<u>39,8</u>	13,6
25	52,2	47,9 x	27,6	20,3	6,9

T a b e l l e 9

Nr.	pO ₂ a (mm Hg)	BV (ml/kg)	PV (ml/kg)	EV (ml/kg)	Ges-Hb (g/kg)
26	89,4	61,0	34,0	27,0	9,3
27	67,0	<u>89,5</u>	<u>54,8</u>	34,7	12,2
28	66,4	69,2	43,5	25,7	8,7
29	78,4	76,2	40,2	<u>36,0</u>	12,2
30	83,3	79,0	42,7	<u>36,3</u>	14,2
31	67,9	62,2	35,8	26,4	8,9
32	72,2	72,1	40,7	31,4	11,0
33	61,4	87,6	52,7	34,9	10,2
34	81,6	59,0 x	36,3	22,7	7,7
35	53,5	51,7 x	26,9	24,8	8,0
36	81,9	54,8 x	34,8	20,0	7,1
37	73,2	60,3	32,4	27,9	9,8
38	77,8	65,5	38,2	27,3	8,5
39	57,0	<u>112,0</u>	<u>55,4</u>	<u>46,6</u>	17,4
40	63,4	72,2	44,8	27,4	9,3
41	64,3	<u>102,0</u>	<u>60,0</u>	<u>52,0</u>	17,7
42	41,6	81,8	25,4	<u>56,4</u>	19,4
43	57,2	75,2	34,6	<u>40,6</u>	14,6
44	52,0	<u>104,0</u>	39,9	<u>64,1</u>	18,6
45	68,9	77,8	47,5	30,3	9,4

Tabelle 9 : Blutvolumen und Gesamthämoglobin

x : Minusdekompensation nach Wollheim (88,89)

— : Überschreitung der auf S. 19 angegebenen Höchstwerte

Durchschnitt bei den Patienten mit einem pO_2a von weniger als 70 mm Hg signifikant erhöht ($p = 0,01$), während bei den Patienten der Gruppe I keine Erhöhung festzustellen war. Dabei ist zu bemerken, daß der statistische Vergleich nicht wie bisher die 16 von uns untersuchten Normalpersonen als Bezugsgröße verwandte.

T a b e l l e 10

		Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV
EV	n	10	35	45	-
	$\bar{x}$	27,7	39,8	37,1	27,7
	s	5,6	13,2	12,8	-
	t	0	5,406	4,925	-
	p	-	<u>0,01</u>	<u>0,01</u>	-
Ges-Hb	$\bar{x}$	9,7	13,1	12,4	10,5
	s	2,2	3,9	4,1	-
	t	1,150	3,885	3,110	-
	p	-	<u>0,01</u>	<u>0,01</u>	-

Tabelle 10 : Ergebnisse der statistischen Bearbeitung für Erythrozytenvolumen und Gesamthämoglobin

Gruppe I : pO_2a 70 mm Hg Gruppe III : Krankenkollektiv
 Gruppe II : pO_2a 70 mm Hg Gruppe IV : Normalwerte nach Geigy-Tabellen

Die Anzahl von nur 6 Blutvolumenbestimmungen bei diesen Normalpersonen erschien uns für einen Vergleich zu gering. Aus diesem Grunde wählten wir als Bezugsgröße die mit der gleichen Methode gewonnenen Werte der Geigy-Tabellen (18).

Mit der Bestimmung des Erythrozytenvolumens allein ist keine verbindliche Aussage über die zur Verfügung stehende

Menge an Sauerstoffträgern zu machen, obwohl im allgemeinen mit zunehmendem Erythrozytenvolumen auch der Hämoglobingehalt ansteigt. Da jedoch nur die totale zirkulierende Hämoglobinmenge als Maß für das gesamte Sauerstoffbindungsvermögen des Organismus anzusehen ist, wurde diese letzte Größe gesondert bestimmt.

Die Auswertung der Befunde (s. Tabellen 9 u. 10) ergab eine signifikante Vermehrung des Gesamthämoglobins ($p = 0,01$) bei Gruppe II ($pO_2a < 70$ mm Hg); Gruppe I ($pO_2a > 70$ mm Hg) zeigte demgegenüber im Mittel eine Erniedrigung an.

9) Beziehung zwischen arteriellem Sauerstoffdruck und Erythrozytenvolumen bzw. Gesamthämoglobin

Wie unter IV,4 ausgeführt wurde, besteht keine Beziehung zwischen Sauerstoffmangel und Sauerstoffkapazität bzw. Hämoglobingehalt. Zu untersuchen ist nun die Frage, ob etwa zwischen dem Sauerstoffmangel und dem Erythrozytenvolumen bzw. dem Gesamthämoglobin ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang besteht.

Zu diesem Zweck wurden die Werte für pO_2a und EV sowie für pO_2a und Ges-Hb in einem Diagramm graphisch dargestellt (s. Abbildungen 4 u. 5).

Es ist deutlich zu sehen, daß mit sinkendem arteriellem Sauerstoffdruck sowohl Erythrozytenvolumen als auch Gesamthämoglobin ansteigen. Weiterhin ist ersichtlich, daß diese Vermehrung der Sauerstoffträger erst unterhalb eines pO_2a von ungefähr 70 mm Hg einsetzt. Das bedeutet, daß es zur Ausbildung quantitativer Veränderungen seitens des Hämoglobin-Erythrozyten-Systems der Unterschreitung eines kritischen Sauerstoffdrucks bedarf; die Reizschwelle für das hämatopoetische System liegt demnach bei einem pO_2a von 70 mm Hg.

Die Ergebnisse der daraufhin angestellten Korrelationsrechnung sind Tabelle 11 zu entnehmen.

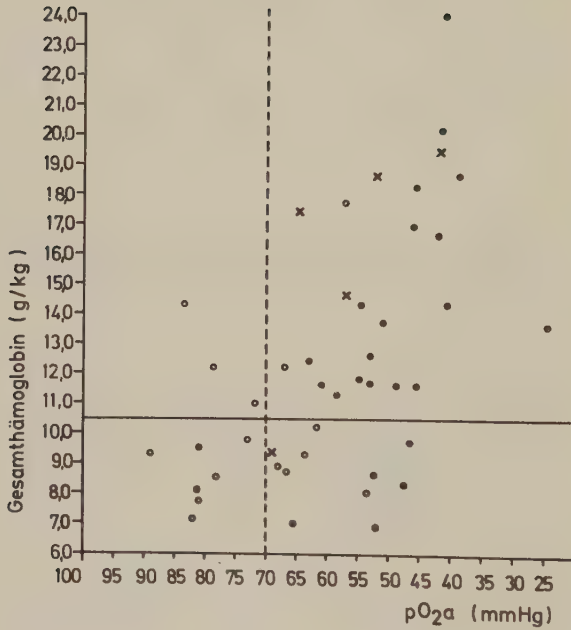


Abbildung 5 : Beziehung zwischen pO_2a und Ges-Hb. Bedeutung der Zeichen wie bei Abbildung 4

T a b e l l e 11

	Gruppe I	Gruppe II
r_{xy} pO_2a/EV	- 0,212	- 0,537
r_{xy} $pO_2a/Ges-Hb$	- 0,043	- 0,560

Tabelle 11: Korrelationskoeffizienten für die Beziehungen Sauerstoffdruck - Erythrozytenvolumen und Sauerstoffdruck - Gesamthämoglobin.

Gruppe I : pO_2a 70 mm Hg

Gruppe II : pO_2a 70 mm Hg

Die Korrelationskoeffizienten der Gruppe II unterscheiden sich nach Prüfung für $p = 0,01$ signifikant von Null.

Demnach besteht bei arteriellen Sauerstoffdruckwerten von weniger als 70 mm Hg zwischen pO_2a und EV sowie zwischen pO_2a und Ges-Hb eine negative gesicherte Korrelation mittlerer Steilheit. Eine Korrelation ist für die Wertepaare mit einem $pO_2a > 70$ mm Hg nicht nachweisbar.

Eine statistische Bearbeitung gibt jedoch stets nur Auskunft über Durchschnittswerte bzw. über wahrscheinlichste Verhaltensweisen. Abweichungen davon kann die Statistik im Einzelfall niemals erklären. So finden wir auch unter den 35 Patienten mit einem $pO_2a < 70$ mm Hg 10 (= 28,6%), die einen unter dem Durchschnitt liegenden Wert für Ges-Hb aufweisen. Weiterhin steht bei 3 Patienten, deren Ges-Hb über dem Durchschnitt liegt, die zur Verfügung stehende gesamte Hämoglobinmenge in deutlichem Mißverhältnis zur arteriellen Sauerstoffspannung.

Es stellt sich im folgenden nun die Aufgabe, bei diesen Patienten nach den Ursachen der ausbleibenden Anpassung zu suchen.

Bisher wurden in Erwägung gezogen:

- 1) Eisenmangel im Sinne einer infektbedingten Sideropenie (Marx,56,57,58; Rouing u.M.,70; Ratto u.M.,66),
- 2) Toxische Schädigung des Knochenmarks durch eine erhöhte Kohlendioxidspannung (Ratto u.M.,66; Whitcomb u.M.,86),
- 3) Gastrointestinale Sickerblutungen (Marx,56,57),
- 4) Leberzellschädigungen, bedingt sowohl durch die chronische Stauung als auch durch die zentrolobuläre Hypoxämie (Kautzsch,43).

Um diese Ursachen zu erfahren, wurde bei allen Patienten eine Bestimmung des Serumeisenspiegels, der Eisenbindungskapazität und eine Elektrophorese der Serumeiweiße durchgeführt.

10) Serumeisenspiegel und Eisenbindungskapazität

Der Mitteilung der Ergebnisse seien einige Bemerkungen über den Eisenstoffwechsel vorangestellt.

Das durch die Nahrung aufgenommene Eisen wird nach der Resorption durch die Darmschleimhaut mit Hilfe des Ferritin im Serum an Transferrin (Siderophilin), ein beta-1-Globulin, gebunden. Obwohl das Plasmaeisen insgesamt nur etwa 0,1% des Gesamtkörpereisens ausmacht, nimmt es eine zentrale Stellung im gesamten Eisenstoffwechsel ein, da das Eisen nur in seiner Transferrinbindung von einem Teil des Körpers zum anderen transportiert werden kann (Klinke,46). Eine Verminderung des Serumeisengehaltes bei gleichzeitiger Vergrößerung der Eisenbindungskapazität (EBK) findet man vor allem bei der einfachen Sideropenie. Demgegenüber sind bei chronischen Infekten sowohl Eisenspiegel als auch EBK vermindert (Gisinger, 23). Nach Bainton und Finch (2) und Gisinger (23) ist der erniedrigte Eisenspiegel bei chronischen Infekten

T a b e l l e 12

Nr.	Fe ($\gamma\%$)	EBK ($\gamma\%$)	Nr.	Fe ($\gamma\%$)	EBK ($\gamma\%$)
1	47	389	24	141	274
2	144	-	25	165	406
3	199	208	26	89	300
4	76	236	27	43	210
5	121	296	28	52	271
6	67	186	29	122	424
7	125	342	30	166	260
8	191	342	31	71	232
9	47	-	32	50	266
10	91	274	33	98	415
11	60	278	34	119	310
12	127	206	35	82	322
13	132	214	36	55	302
14	54	406	37	122	262
15	173	333	38	92	306
16	75	323	39	92	414
17	214	394	40	50	298
18	78	296	41	139	316
19	41	182	42	62	367
20	51	260	43	192	358
21	30	370	44	79	402
22	149	362	45	30	412
23	160	296			

Tabelle 12 : Serumeisenspiegel und Eisenbindungs
kapazität

Folge einer vermehrten Speicherung des Eisens als Hämosiderin in den Zellen des reticulo-endothelialen Systems. Wie Heilmeyer u.M. (34) zeigten, können aus dem Hämosiderinmolekül innerhalb kurzer Zeit zweiwertige Eisenionen abgespalten werden, die in der Lage sind, verschiedene Toxine zu entgiften.

Einen Überblick über die bei unseren Patienten gewonnenen Ergebnisse geben die Tabellen 12 und 13. Wie Tabelle 13 zeigt, liegen sämtliche Mittelwerte im Bereich der Norm; allerdings sind die Streuungen sehr erheblich. Bei der Betrachtung von Tabelle 12 fällt jedoch auf, daß insgesamt 13 Patienten einen erniedrigten Serumeisenspiegel haben, wenn wir als untere Grenze der Norm 60% annehmen. 5 dieser Patienten zeigten zusätzlich eine Verminderung der EBK, ein Befund, der im Sinne eines chronischen Infektes zu deuten ist. Bei 5 Patienten war die EBK erhöht, so daß die Annahme einer Sideropenie berechtigt ist; bei 2 Patienten lag die EBK im Bereich der Norm.

T a b e l l e 13

	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. IV
n	45	25	15	5
Eisen $\bar{x}$	101	110	87	100
s	50,5	55	35	65
EBK $\bar{x}$	320	303	306	371
s	73	71,5	65	35

Tabelle 13 : Mittelwerte und Standardabweichungen (s)
Für Serumeisen und Eisenbindungskapazität

Gruppe I : Krankenkollektiv Gruppe III : Herzinsuffizienz
Gruppe II : Lungenemphysem Gruppe IV : Congenitale Vitien

Die Beurteilung dieser Befunde erfolgt im Zusammenhang mit IV,11.

11) Serumeiweißbild

Einen Überblick der ermittelten Ergebnisse gibt Tabelle 14. Danach zeigen 30 Patienten ein pathologisches Elektropherogramm. Bei überwiegend normalem Serumeiweißgehalt ist bei 27 Patienten (Lungenemphysem: 20, Herzinsuffizienz: 5, congenitale Vitien: 2) eine deutliche Dysproteinämie vom Gamma-Typ festzustellen. 2 Patienten (Nr. 11 u. 36) weisen eine Dysproteinämie vom Alpha-Typ und ein Patient (Nr. 32) eine solche vom Beta-Typ auf. Hervorzuheben ist, daß 80% aller Emphysematiker ein pathologisch verändertes Serumeiweißbild im Sinne einer Gammaglobulinvermehrung zeigen. Weiterhin ist ersichtlich, daß die Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit über 8,00 mm (Berechnung des Mittelwertes s. S. 12) bei insgesamt 22 Patienten in keinem Verhältnis zu den Veränderungen des Serumeiweißbildes steht. Die Ursache hierfür dürfte z.T. in einer Bremsung der BSG durch eine gleichzeitig bestehende Polyglobulie zu suchen sein. Da jedoch bei einigen Patienten trotz erhöhter Hämatokritwerte die BSG deutlich beschleunigt ist, sind sicherlich noch weitere Faktoren ursächlich an dem Zustandekommen der Diskrepanz zwischen BSG und Elektropherogramm beteiligt. Eine weitere Erörterung übersteigt jedoch den Rahmen dieser Arbeit; wir begnügen uns daher in diesem Falle mit der bloßen Feststellung der Tatsachen.

Da es nur in den seltensten Fällen für eine bestimmte Krankheit ein typisches Elektropherogramm gibt, können wir aus Veränderungen der Serumeiweißzusammensetzung nur bedingt Schlüsse ziehen. Wir sind jedoch berechtigt, bei Vermehrung der Gammaglobulinfraction einen chronisch-entzündlichen Prozeß anzunehmen, während Dysproteinämien vom Alpha- und Beta-Typ für das Vorliegen akuter entzündlicher Veränderung sprechen. Es sei jedoch bemerkt, daß ebenfalls chronische Leberleiden zu einer Gammaglobulinvermehrung neigen.

T a b e l l e 14

Nr.	$\bar{x}$ BSG	Prot. (g%)	Alb. (%)	α_1 -Glob. (%)	α_2 -Glob. (%)	β -Glob. (%)	γ -Glob. (%)
1	6,00	7,1	44,0	5,0	8,0	16,0	27,0
2	10,00	7,1	39,0	7,5	10,0	17,5	26,0
3	8,25	8,4	50,0	6,5	10,5	14,5	19,0
4	44,00	—	—	—	—	—	—
5	8,75	8,2	50,0	5,0	9,0	12,0	24,0
6	3,25	6,7	48,5	4,5	10,5	12,5	24,5
7	6,50	8,3	38,0	6,0	12,0	14,0	30,0
8	11,25	7,6	51,0	4,0	10,0	13,0	22,0
9	1,00	6,5	41,5	5,5	9,0	14,0	30,0
10	8,50	6,8	49,5	4,5	8,0	15,0	23,0
11	77,00	6,3	45,0	7,0	20,0	13,0	15,0
12	8,25	8,0	39,0	6,5	12,0	13,0	29,5
13	4,00	7,3	56,0	5,0	7,0	12,0	20,0
14	4,00	7,1	39,0	8,0	15,0	9,0	29,0
15	7,00	7,1	47,0	6,5	9,0	12,0	22,5
16	11,00	6,9	49,0	5,0	9,5	11,0	25,5
17	1,00	7,6	52,0	5,5	6,5	12,0	24,0
18	5,75	7,8	47,0	4,5	8,0	13,0	27,5
19	26,75	6,9	46,0	6,0	9,5	11,5	27,0
20	3,00	7,9	47,0	5,5	10,5	12,5	24,5
21	8,50	7,5	46,5	6,0	7,0	11,5	29,0
22	0,18	6,0	46,0	6,5	7,5	14,0	26,0
23	7,50	7,6	49,5	5,0	8,5	11,0	26,0

T a b e l l e 14

Nr.	$\bar{x}$ BSG	Prot. (g%)	Alb. (%)	α_1 -Glob. (%)	α_2 -Glob. (%)	β -Glob. (%)	γ -Glob. (%)
24	6,50	7,7	62,0	4,0	4,0	10,0	20,0
25	15,50	6,8	43,5	6,5	14,5	11,5	24,0
26	8,25	7,5	53,5	5,0	10,5	14,5	16,5
27	37,75	6,0	49,0	7,5	9,0	13,5	21,0
28	11,25	6,4	44,5	5,0	9,5	14,5	26,5
29	12,00	8,0	44,0	5,0	9,0	14,0	28,0
30	10,75	6,9	50,0	5,0	7,0	11,0	27,0
31	20,00	6,9	58,0	5,0	9,0	15,0	13,0
32	-	7,2	45,5	6,0	9,5	18,0	21,0
33	2,50	7,6	50,0	5,0	6,0	15,5	23,5
34	6,75	6,7	56,0	4,5	7,0	14,0	18,5
35	12,75	7,3	44,0	6,5	9,5	15,0	25,0
36	24,25	7,5	50,0	5,5	11,0	13,0	20,5
37	6,00	8,6	55,0	5,0	9,0	12,0	19,0
38	10,25	7,0	52,0	6,0	6,0	14,5	21,5
39	11,75	7,5	57,0	5,0	7,0	11,0	20,0
40	32,25	7,3	54,0	5,5	6,5	14,0	20,0
41	5,00	7,0	59,0	5,0	8,0	10,0	18,0
42	0,75	8,5	42,0	6,5	8,0	17,0	26,5
43	1,00	8,2	46,5	5,5	6,5	11,0	30,5
44	-	7,2	58,0	6,5	7,0	11,5	17,0
45	4,25	7,7	56,0.	6,0	7,0	11,0	20,0

Tabelle 14: Mittelwert der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und Serumeiweißbild

Kautzsch (43) fand bei seinen Emphysematikern deutlich degenerative Veränderungen der Leberzellstruktur (fein- bis mitteltropfige Verfettung und Lipofuscinablagerung im Läppchenzentrum, Siderinablagerung in der Peripherie), vermißte jedoch einen pathologischen Ausfall der verschiedenen Leberfunktionsproben (Bromthaleintest, Serumtransaminasen).

Rouing u.M. (70) untersuchten das Sputum von Emphysempatienten bakteriologisch im Ausstrich und in der Kultur. In der überwiegenden Anzahl ließen sich pathogene Keime nachweisen und züchten.

Marx (58) wies auf die ursächliche Bedeutung der chronischen Bronchitis bei der Entstehung des chronischen obstruktiven Lungenemphysems hin. Bei 60 bis 70% der Emphysematiker ließ sich eine chronische Bronchitis in der Vorgeschichte nachweisen. Weiterhin wissen wir, daß in einer Art *circulus vitiosus* ein obstruktives Lungenemphysem seinerseits eine bereits bestehende Bronchitis unterhält.

Danach dürften die bei unseren Emphysempatienten vorgefundenen Serumeiweißveränderungen im wesentlichen auf die begleitende chronische Bronchitis zurückzuführen sein. Ein möglicherweise gleichzeitig vorhandener Leberschaden ist bei diesen Patienten wohl von untergeordneter Bedeutung. Demgegenüber ist die bei 30% unserer Patienten mit Linksherzversagen vorgefundene Gammaglobulinvermehrung eher ein Zeichen vorhandener Leberzellschädigung, da bei diesen Patienten kein Anhalt für chronisch entzündliche Prozesse vorhanden war.

Ein Vergleich der Eisenstoffwechseluntersuchungen mit den Elektrophoresebefunden läßt eine Kongruenz insofern vermissen, als nur die Minderzahl der Patienten mit einem Serumeiweißbild im Sinne chronischer Entzündungszustände gleichfalls eine Erniedrigung sowohl der Serum-eisenfraktion als auch der Eisenbindungskapazität zeigt. Das legt die Schlußfolgerung nahe, daß nicht

jeder chronische Entzündungszustand mit niedrigen Werten für Serumeisen und EBK einhergehen muß. In gleichem Sinne berichtet Dahl (14), der bei Patienten mit chronischer Bronchitis keine Veränderungen des Serumeisens und der EBK im Sinne chronischer Entzündungen feststellen konnte.

Die Ursachen für die bei einigen Patienten dennoch gefundenen erniedrigten Serumeisenwerte dürften demnach weniger infektbedingt sein als vielmehr Ausdruck tiefgreifender Veränderungen des gesamten Eisenstoffwechsels.

12) Faktoren, die zur Hemmung einer Polyglobulie führen

Wie unter IV,9 ausgeführt wurde, besteht bei insgesamt 14 der 35 Patienten mit einem pO_2 von weniger als 70 mm Hg eine Diskrepanz zwischen dem Sauerstoffmangel und der Gesamthämoglobinmenge. Zur Bestimmung der Faktoren, die hierfür verantwortlich zu machen sind, wurden bei allen Patienten Bestimmungen des Serumeisenspiegels, der Eisenbindungskapazität sowie der Serumeiweißkörper durchgeführt.

In Tabelle 15 sind nachfolgend die wichtigsten Untersuchungsergebnisse dieser 14 Patienten zusammengestellt. Dabei ist vorauszuschicken, daß die Patienten Nr. 14, 20 und 21 mit ihrer Gesamthämoglobinmenge zwar deutlich über der Norm lagen, diese jedoch in keinem Verhältnis zum Sauerstoffdruck stand.

Wie Tabelle 15 zeigt, liegt bei 8 Patienten der Serumeisengehalt unter 60 $\gamma\%$, bei 4 weiteren beträgt die aktive Blutmenge weniger als 60 ml/kg. Bei dem Patienten Nr. 19 findet sich eine Erniedrigung sowohl des Blutvolumens als auch des Serumeisenspiegels. Pat. Nr. 20 weist neben einem erniedrigten Eisenspiegel ein genau auf der Grenze zur Minusdekompensation liegendes Blutvolumen auf. Lediglich bei den Patienten Nr. 31 und 33

T a b e l l e 15

Nr.	pO ₂ a (mm Hg)	pCO ₂ a (mm Hg)	pH	Ges-Hb (g/kg)	BV (ml/kg)	Eisen (%)	EBK (%)
4	65,6	37,0	7,445	7,0	57,8	76	236
8	46,4	60,0	7,365	9,7	58,5	191	342
11	57,3	42,0	7,370	8,6	70,2	60	278
19	47,4	41,0	7,435	8,3	58,0	41	182
25	52,2	41,0	7,438	6,9	47,9	165	406
28	66,4	29,3	7,455	8,7	69,2	52	271
31	67,9	38,4	7,432	8,9	62,2	71	232
33	61,4	41,0	7,409	10,2	87,6	98	415
35	53,5	44,0	7,380	8,0	51,7	82	322
40	63,4	33,0	7,456	9,3	72,2	50	298
45	68,9	34,0	7,424	9,4	77,8	30	412
14	40,6	56,0	7,371	14,3	89,0	54	406
20	45,3	53,5	7,350	11,5	60,0	51	260
21	24,3	71,0	7,294	13,6	90,6	30	370

Tabelle 15: Zusammenstellung der Patienten, die trotz eines pO₂a 70 mm Hg ein Mißverhältnis zwischen pO₂a und Ges-Hb zeigen

liegen beide Werte im Bereich der Norm. Die Werte für pCO₂a und pH zeigen insgesamt keine gerichteten Veränderungen.

Diese Befunde lassen somit folgende Schlüsse zu:

- 1) Das Ausbleiben der Hämoglobinvermehrung bei chronischem Sauerstoffmangel ist durch mehrere Ursachen bedingt.

- 2) An erster Stelle steht dabei ein Eisenmangel, dessen Ursachen im folgenden noch diskutiert werden.
- 3) Als weitere Ursache ist eine Gefäßinsuffizienz im Sinne Wollheims mit verminderter aktiver Blutmenge anzusehen.
- 4) Gefäßinsuffizienz wie auch Eisenmangel können nebeneinander vorkommen.
- 5) Eine herabgesetzte Erythropoetinaktivität infolge einer Veränderung der absoluten Reaktion des Blutes zur sauren oder alkalischen Seite hin kommt als Ursache nicht in Frage.
- 6) Bei einem geringen Prozentsatz läßt sich mit der von uns angewandten Methodik eine Klärung dieses Problems nicht herbeiführen.

Bevor die bisher gewonnenen Ergebnisse in größerem Zusammenhang diskutiert werden, soll unter IV,13 über die Auswirkungen von Aderlässen auf 4 polyglobulische Patienten berichtet werden.

13) Aderlaßwirkung auf die Sauerstoffversorgung

Bei 4 Patienten (Nr. 7, 12, 22, 23) wurde ein Aderlaß von jeweils unterschiedlicher Stärke durchgeführt. Neben einer Bestimmung des pH, pO_2 a und pCO_2 a wurden 2 - 3 Tage nach dem Aderlaß Hämatokrit und Viskosität gemessen. Tabelle 16 und Abbildung 6 geben einen Überblick über die erhaltenen Ergebnisse.

Obwohl Viskosität und Hämatokrit und damit auch die Gesamthämoglobinmenge abnehmen, steigt in allen 4 Fällen der arterielle Sauerstoffdruck an; die Kohlendioxidspannung sinkt in drei Fällen deutlich ab, bei einem Patienten ist ein leichter Anstieg zu vermerken.

Insgesamt liefern uns diese Befunde das zunächst paradox anmutende Ergebnis, daß trotz Verminderung der

Aderlaßwirkungen

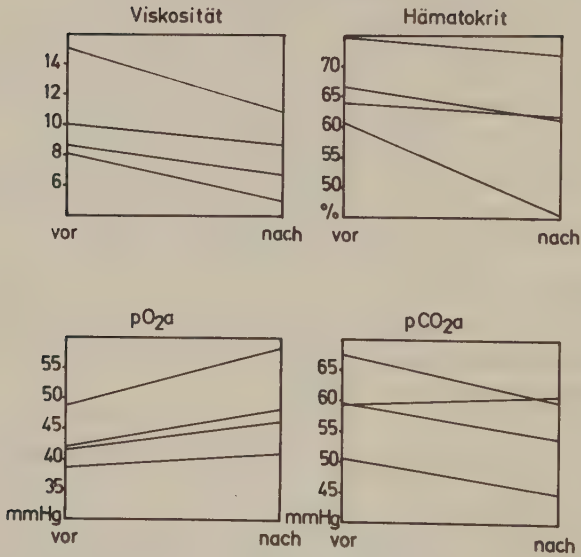


Abbildung 6 : Änderung von Viskosität, Hämatokrit, pO_{2a} und pCO_{2a} durch Aderlässe bei 4 Patienten

Sauerstoffträger die arterielle Sauerstoffspannung ansteigt.

T a b e l l e 16

Nr.		pO ₂ a (mm Hg)	pCO ₂ a (mm Hg)	Hct (%)	Visk
7	I	42,0	67,5	63,1	10,1
	II (720)	48,3	60,0	60,8	8,8
12	I	41,5	59,3	73,6	15,0
	II (500)	46,2	61,0	71,0	11,0
22	I	38,6	59,5	65,6	8,7
	II (400)	41,1	54,0	60,6	6,9
23	I	48,7	50,5	59,8	8,1
	II (650) ^x	58,2	45,0	44,6	6,1

Tabelle 16: Blutgase, Hämatokrit und Viskosität vor und nach Aderlaß

I : vor Aderlaß

II : nach Aderlaß (Menge jeweils in Klammern)

x : zusätzliche Infusion von 500 ml Rheomacrodex

Dies mag folgende Ursachen haben: Dem Aderlaß folgt innerhalb kurzer Zeit eine Phase verstärkten Wassereinstroms in den intravasalen Raum; wir sind also berechtigt, von einer aderlaßbedingten Hydrämie zu sprechen. Folge dieser Hydrämie ist nun ein Absinken des Hämatokritwertes und damit auch der Viskosität. Wie Braasch (9) zeigte, geht eine Verminderung der Viskosität mit einem Absinken des peripheren Widerstandes und einem Anstieg des Herzzeitvolumens einher;

es werden also insgesamt die hämodynamischen Verhältnisse gebessert. Dies dürfte die Ursache für den Anstieg der arteriellen Sauerstoffspannung sein.

Die Verminderung der Kohlendioxydspannung ist weniger einfach zu erklären. Sie mag einmal durch die Hydrämie bedingt sein, zum anderen aber auch Folge verbesserter Diffusionsmöglichkeiten in der Lunge durch die Herabsetzung der Blutviskosität.

Diese Ergebnisse liefern zu der Frage der Anpassung des hämatopoetischen Systems an chronischen Sauerstoffmangel insofern einen Beitrag, als gezeigt wird, daß eine Vermehrung der Sauerstoffträger mit nachfolgender Erhöhung der Viskosität in ihrem Wert durchaus begrenzt sein kann. Dadurch, daß die Erhöhung der Viskosität die Transport- und Diffusionsverhältnisse erschwert, wird der durch die Vermehrung der Gesamthämoglobinemenge erzielte Gewinn zumindest teilweise wieder zunichte gemacht.

Allerdings muß einschränkend gesagt werden, daß auf Grund von nur vier Messungen keine allgemein verbindlichen Aussagen gemacht werden können. Weitere Messungen und Verlaufskontrollen hierzu sind nötig, um zur Frage der Zweckmäßigkeit eines Aderlasses bei Patienten mit einer reaktiven Polyglobulie fundiert Stellung nehmen zu können.

V. D i s k u s s i o n u n d S c l u ß b e m e r - k u n g e n

Wie bisher gezeigt wurde, bedarf es zu einer Vermehrung der gesamten zirkulierenden Hämoglobinmenge der Unterschreitung eines bestimmten kritischen arteriellen Sauerstoffdruckes, der bei etwa 70 mm Hg liegt. Bei etwa 30% der von uns untersuchten Patienten kommt es jedoch nicht zur Ausbildung dieses Anpassungsmechanismus. Dies ist, wie unter IV,13 gezeigt wurde, im wesentlichen Folge eines Eisenmangels sowie einer Gefäßinsuffizienz im Sinne der Wollheimschen Minusdekompensation. Die Ursachen für den Eisenmangel sind unbekannt. Der Eisenmangel ist weniger Folge chronischer Infekte, da die Mehrzahl der Patienten mit Serumeiweißveränderungen, die auf chronische Infekte hinwiesen, eine normale Höhe des Eisenspiegels und der Eisenbindungskapazität zeigten. Weiterhin wurde dargelegt, daß eine Vermehrung des Gesamthämoglobins nur dann als sinnvoll anzusehen ist, wenn gleichfalls die Viskosität nicht übermäßig ansteigt.

In der nun folgenden Diskussion soll den beiden zuletzt berührten Problemen noch einmal besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Die Feststellung, daß bei Patienten mit Lungenemphysem und Cor pulmonale, bei denen in der überwiegenden Anzahl eine begleitende chronische Infektion der Bronchien vorliegt, Eisenspiegel und Eisenbindungskapazität keineswegs einheitliche Veränderungen zeigen, trafen neben Vanier u.M. (81) auch Fielding und Zorab (20).

Vanier u.M. (81) stellten darüberhinaus Eisenstoffwechseluntersuchungen mit dem Radionuklid ^{59}Fe an. Sie fanden neben einer verminderten Halbwertszeit der Plasmaeisenverschwindensrate einen im Mittel erhöhten Plasmaeisenumsatz sowie einen erhöhten Erythrozyteneisenumsatz; die Überlebenszeit der Erythrozyten - bestimmt als Prozentsatz der applizierten

Dosis von ^{51}Cr am siebten Tage nach der Injektion - war dagegen normal. Allerdings war der Serumeisenwert der untersuchten Personen nur in einem Falle erniedrigt.

Ähnliche Befunde erhoben Chodos u.M. (12) an 11 Patienten mit Herzinsuffizienz vom Typ der Wollheim-schen Minusdekompensation.

Nach Klinker (45) ist ein erhöhter Plasmaeisenumsatz im allgemeinen Ausdruck einer gesteigerten Erythropoese. Dementsprechend stellten Reynafarje u.M. (68) eine signifikante Erhöhung sowohl des Plasmaeisens als auch des Erythrozyteneisenumsatzes bei Personen fest, die von Meereshöhe in ca. 5000 m Höhe gebracht wurden. Jedoch wiesen Miller u.M. (93) darauf hin, daß eine verkürzte Halbwertszeit der Plasmaeisenverschwindensrate nicht in jedem Fall als ein Beweis für eine gesteigerte Erythropoese gelten kann, da z.B. auch eine Veränderung des Serumeisenspiegels die Plasmaeisen-Clearance beeinflusst. So ist z.B. die Erniedrigung des Serumeisenspiegels beim Eisenmangel und auch beim Infekt mit einer beschleunigten Abwanderung des Eisens aus dem Plasma vergesellschaftet.

Diese Ergebnisse legen zusammen mit den von uns erhobenen Befunden in Verbindung mit den bereits unter IV,10 angestellten Überlegungen den Schluß nahe, daß der Eisenmangel im wesentlichen nicht infektabhängig ist. Als Ursachen für den erniedrigten Eisenspiegel sind vielmehr ein ungenügendes Eisenangebot, d.h. ein alimentärer Eisenmangel, oder eine verminderte Eisenaufnahme infolge einer Resorptionsstörung in Betracht zu ziehen.

Ein Vergleich der Befunde vor und nach Aderlaß (IV,13) läßt die Frage nach der Wirksamkeit der Sauerstoffträgervermehrung entstehen. Veränderungen, die als Folge eines Sauerstoffmangels sich entwickeln, können

nur dann als sinnvolle Anpassungsmechanismen verstanden werden, wenn sie in der Lage sind, den Sauerstoffmangel teilweise zu kompensieren, bzw. die Sauerstoffversorgung des Organismus zu verbessern.

Wie unter IV,13 zu sehen ist, wird bei einer Vermehrung der Sauerstoffträger bei gleichzeitigem Anstieg der Blutviskosität der arterielle Sauerstoffdruck infolge der veränderten hämodynamischen Verhältnisse eher erniedrigt als erhöht. Nun ist aber denkbar, daß eine Viskositätserhöhung durch eine Vermehrung der gesamten zirkulierenden Blutmenge wieder ausgeglichen werden kann.

Auf Grund der Untersuchungen von Scholer (72,73,74), Wollheim (88,89) und Zissler (92) wissen wir jedoch, daß ein vergrößertes Blutvolumen stets zu einer erheblichen Belastung des Zirkulationsapparates führt. Wollheim (88,89) fand bei seinen plusdekompensierten Patienten stets eine Erhöhung des zentralen Venendruckes und eine Verlängerung der Kreislaufzeiten. Nach Hoff (37) ist aus diesem Grunde die Konstanterhaltung des Blutvolumens für den Organismus in jedem Falle vordringlich. Nur in ganz schweren Fällen chronischen Sauerstoffmangels kann dieses Regulationsprinzip durchbrochen werden, so daß dann außer dem Erythrozytenvolumen auch das Plasmavolumen ganz erheblich erhöht sein kann. Zusammengefaßt können wir also von einer Konkurrenz zweier Regelkreise sprechen, von denen derjenige, der für die Konstanterhaltung des Blutvolumens verantwortlich ist, den Vorrang zu besitzen scheint.

Diese Befunde und Überlegungen stellen nun zwar den Wert der kompensatorischen Polyglobulie nicht gänzlich in Frage, sie weisen jedoch darauf hin, daß der Anpassungsmöglichkeit des Organismus gewisse Grenzen gesetzt sind. Diese Grenzen sind dann erreicht, wenn die Viskosität, bzw. der Hämatokrit oder das Blutvolumen einen gewissen kritischen Wert überschritten haben.

Eine weitere Möglichkeit der Kompensation, nämlich die der vermehrten Hämoglobineinlagerung in die Erythrozyten, wird, wie wir gesehen haben, nicht verwirklicht. Dies hat seine Ursache in Veränderungen der Erythrozyten in Richtung auf einen vermehrten Quellungszustand hin, obwohl vorderhand schwer einzusehen ist, daß bei einer durch Quellung bedingten Volumenzunahme des Einzelerythrozyten vor allem der Durchmesser zunimmt (s. Tab. 8). Andererseits birgt die Bestimmung des Erythrozytendurchmessers mit dem halometrischen Verfahren doch gewisse Ungenauigkeiten in sich, so daß man bei der Beurteilung dieser Befunde vorsichtig sein muß.

Es fiel auf, daß mit zunehmenden Hämatokritwerten auch die arterielle Kohlendioxydspannung ansteigt. Die von uns gewählte Methodik läßt allerdings keinen bindenden Schluß in der Richtung zu, daß beide Größen kausal miteinander verknüpft sind. Wir sind jedoch berechtigt, als einen der ursächlichen Faktoren für den vermehrten Quellungszustand die erhöhte CO_2 -Spannung zu diskutieren.

VI. Z u s a m m e n f a s s u n g

Aufgabe dieser Arbeit war es, die Anpassungsvorgänge des hämatopoetischen Systems bei chronischem Sauerstoffmangel auf Grund pulmonaler Erkrankungen (Lungenemphysem und chronisches Cor pulmonale) sowie angeborener und erworbener Herzvitien darzustellen. Dabei wurde insbesondere der Frage nachgegangen, welche Faktoren diese Anpassungsvorgänge hemmend beeinflussen.

Neben der Bestimmung der arteriellen Blutgase wurden vor allem die Veränderungen des Hämatokritwertes, der Viskosität und der gesamten zirkulierenden Hämoglobinmenge untersucht. Diese Untersuchungen wurden bei 16 gesunden Versuchspersonen, 25 Patienten mit Lungenemphysem, 15 Patienten mit Linksherzversagen und 5 Patienten mit angeborenem Herzfehler durchgeführt.

In einem einführenden Literaturteil werden die bisher mitgeteilten Reaktionen des hämatopoetischen Systems auf chronischen Sauerstoffmangel zusammenfassend dargestellt.

Im methodischen Teil erfolgte eine genaue Darstellung der von uns angewandten Methoden, insbesondere die der Bestimmung der aktiven Blutmenge mit Hilfe des Azofarbstoffes Evans-blue sowie die der Viskositätsbestimmung.

Wir gelangten zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Es besteht eine statistisch gesicherte enge Korrelation zwischen Hämatokrit und Viskosität (Korrelationskoeffizient $r_{xy} = 0,916$), so daß die Viskosität ein Maß für den Hämatokrit ist und umgekehrt.
- 2) Es besteht keine Beziehung zwischen dem Hämoglobingehalt bzw. der Sauerstoffkapazität und dem arteriellen Sauerstoffdruck.
- 3) Die Erhöhung des Hämatokritwertes, insbesondere

beim Lungenemphysem, ist wahrscheinlich durch eine Quellung des einzelnen Erythrozyten bedingt.

- 4) Eine gesetzmäßige Anpassung an chronischen Sauerstoffmangel ist in der Vermehrung der gesamten zirkulierenden Hämoglobinmenge zu sehen.
- 5) Zur Ausbildung dieses Anpassungsmechanismus bedarf es der Unterschreitung eines bestimmten kritischen arteriellen Sauerstoffdruckes, der bei etwa 70 mm Hg liegt.
- 6) In etwa 30% der von uns untersuchten Fälle kommt es trotz Unterschreitung dieses kritischen arteriellen Sauerstoffdruckes nicht zur Ausbildung von Anpassungsvorgängen. Dies ist im wesentlichen Folge eines Eisenmangels sowie einer Gefäßinsuffizienz im Sinne der Wollheimschen Minusdekompensation. Dabei kann sowohl jeder Faktor alleine als auch beide zusammen wirksam werden.
- 7) In einem geringen Prozentsatz konnten die Ursachen der fehlenden Anpassung nicht ermittelt werden.
- 8) Die Ursachen für einen Eisenmangel sind auf Grund der Ergebnisse der Serumelektrophorese und der Blutsenkungsgeschwindigkeit als nicht nur infektbedingt anzusehen. Wahrscheinlich sind auch ein alimentärer Eisenmangel sowie eine verminderte Eisenresorptionsfähigkeit von Bedeutung.
- 9) Die Vermehrung der gesamten zirkulierenden Hämoglobinmenge ist nur begrenzt nützlich. Eine Viskositätserhöhung wie auch eine Vergrößerung des Blutvolumens machen den durch eine Hämoglobinvermehrung erzielten Gewinn für die Sauerstoffversorgung der Gewebe zumindest teilweise wieder zunichte.

VII. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Adolph, E.F.: zit. nach Brück
Amer.J.Physiol. 184, 18 (1958)
2. Bainton, D.F., C.A. Finch:
The diagnosis of iron deficiency anemia
Amer.J.Med. 37, 62 (1964)
3. Bartels, H., E.Bücherl et al.:
Lungenfunktionsprüfungen
Berlin - Göttingen - Heidelberg 1959
4. Becker, H.:
Das Blutvolumen bei der Polycythämia vera
und seine Änderung unter der Behandlung
Fol.haematol. 7, 256 (1963)
5. Berndt, H.:
Einfluß von Herz- und Lungenerkrankungen auf
das Volumen und die Farbstoffkonzentration
der Erythrozyten
Acta Med.Scand. 165, 41 (1959)
6. Bertalanffy, L.v.:
Vom Molekül zur Organismenwelt
Jena 1953
7. Bing, R.J., L.D.Vandam, J.C.Handelsman, J.A. Campbell,
R.Spencer, H.E.Griswold:
Physiological studies in congenital heart
disease. Adaptations to anoxia.
Bull. John Hopkins Hosp. 83, 439 (1948)
8. Blum, A.S., M.J.Zbar:
Relative polycythemia
Arch.Int.Med. 104, 385 (1959)
9. Braasch, D.:
Verminderte Erythrozytenflexibilität (hervor-
gerufen durch Barbiturate, Verbrennungen,
Hypoxämie) und ihre Wirkung auf den Capillar-
kreislauf
Pflügers Arch. 278, 130 (1963)
10. Brück, K.:
Physiologische Adaptation
Med.Welt 684 (1961)

11. Chaplin, H., P. L. Mollison, H. Vetter:
The body/venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range
J. Clin. Invest. 32, 1309 (1953)
12. Chodos, R. B., R. Wells, W. R. Chaffee:
A study of ferrokinetics and red cell survival in congestive heart failure
Amer. J. Med. 36, 553 (1964)
13. Colehour, J. K., H. Borsook, A. Graybiel:
Effect of hypoxia on serum iron and the unsaturated iron-binding-capacity of serum in rats
Amer. J. Physiol. 191, 113 (1957)
14. Dahl, S.:
Research on serum-iron, serum-copper, protein-bound iodine, and the secretions of 5-HIAA and 17-Ketosteroids in adult patients with allergic asthma
Zschr. Imm.- u. Allergieforschg. 127, 95 (1964)
15. Davison, P. H., G. H. Armitage, W. M. Arnott:
The mechanisms of adaptation to a central venous-arterial shunt
Brit. Heart J. 15, 221 (1953)
16. Dittrich, H.:
Hämoglobingehalt und Hämatokritwert
Med. Klin. 58, 251 (1963)
17. Dittrich, H.:
Die mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten
Med. Klin. 58, 1882 (1963)
18. Documenta Geigy:
Wissenschaftliche Tabellen
6. Aufl., 1960
19. Dukes, P. P., F. Takaku, E. Goldwasser:
In vitro studies on the effect of erythropoietin on glucosamine-1-¹⁴C incorporation into rat bone marrow cells
Endocrinology 74, 960 (1964)
20. Fielding, J., P. A. Zorab:
Polycythemia and iron deficiency in pulmonary emphysema
Lancet, 284 (1964)

21. Freedman, B.J., D.G. Penington:
Erythrocytosis in emphysema
Brit. J. Haematol. 9, 425 (1963)
22. Freudenberg, K.:
Grundriss der medizinischen Statistik
Stuttgart, 1962
23. Gisinger, E.:
Eisenstoffwechsel bei Entzündungen
Wiener Zschr. inn. Med. 45, 480 (1964)
24. Gleichmann, U., D.W. Lübbers, W. Burger, W. Eschweiler:
Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen
und Flüssigkeiten mit der Pt-Elektrode unter
besonderer Berücksichtigung der Messung im
Blut
Pflügers Arch. 271, 431 (1960)
25. Gleichmann, U., D.W. Lübbers, W. Burger, W. Eschweiler:
Die Messung des Kohlensäuredruckes in Gasen
und Flüssigkeiten mit der pCO_2 -Elektrode unter
besonderer Berücksichtigung der gleichzeitigen
Messung von pO_2 , pCO_2 und pH im Blut
Pflügers Arch. 271, 456 (1960)
26. Goll, K.H.:
Über die Pathogenese der Polycythämia vera
Fol. Haematol. 77, 1 (1960)
27. Gram, H.C.:
Composition and physical properties of normal
human blood: a compilation of values from the
literature
Amer. J. Med. Sc. 168, 511 (1924)
28. Graul, E.H., H. Hundeshagen, H. Kuni, E. Schaumlöffel:
Anwendungsbeispiele von Schnellmarkierungs-
verfahren mit der "Signette"
Atompraxis, 10, 53 (1964)
29. Gregersen, H.J., R.A. Rawson:
Blood volume
Physiol. Revue, 39, 307 (1959)
30. Grosse-Brockhoff, F., R. Mürtz, G. Neuhaus:
Die Polyglobulie als Kompensationsfaktor
beim Morbus coeruleus
Zschr. Kreislaufforschg. 44, 700 (1955)

31. Gurney, C.W.:
Relationship of erythropoietin production
to renal abnormalities
in Erythropoiesis, S.359 ff., New York 1962
32. Hammarsten, J.F., W.H. Whitcomb, P.C. Johnson, J.R. Lowell:
The hematologic adaptation of patients with
hypoxia due to pulmonary emphysema
Amer. Rev. Tuberc. 78, 391 (1958)
33. Hardewig, A.:
Die Erythrozytenvolumenbestimmung mit Hilfe
von radioaktivem Phosphor (32 P). - Eine
Literaturübersicht
Atomkernenergie, 5, 340 (1960)
34. Heilmeyer, L., W. Keiderling, F. Wöhler: Zit. n. Gisinger
Der Eisenstoffwechsel beim Infekt und die
Entgiftungsfunktion des Speichereisens
Dtsch. med. Wschr. 83, 1965 (1958)
35. Hess, W.:
Ein neuer Apparat zur Bestimmung der Visko-
sität des Blutes
Münch. med. Wschr. 54, 1590 (1906)
36. Hétfényi, G.: zit. nach Hübner
Recherches Experimentales sur les fonctions
de la moelle osseuse
37. Hoff, F.:
Krankheit und Adaptation
Med. Welt 1 (1964)
38. Holling, H.E.:
Compensatory mechanisms for the anoxia of
cyanotic congenital heart disease
Clin. Sci. 11, 283 (1952)
39. Hübner, K., H. Zimmermann:
Experimentelle Untersuchungen über den Ein-
fluss der temporären Ischämie auf die Blut-
bildung
Acta Haematol. 22, 209 (1959)
40. Hurtado, A., C. Merino, E. Delgado:
Influence of anoxemia on the hemopoietic
activity
Arch. Int. Med. 75, 284 (1945)

41. Janota, M., S. Daum, F. Herles, V. Kuběnková:
Das rote Blutbild beim Emphysemherzen
Zschr. ges. Inn. Med. 16, 781 (1961)
42. Kaltreider, N. L., A. Hurtado, W. D. Brooks:
Study of the blood in chronic respiratory
diseases, with special reference to the
volume of the blood
J. Clin. Invest. 13, 999 (1934)
43. Kautzsch, E.:
Leberschäden bei chronisch unterschwelliger
Hypoxie
Ther. Umschau, 18, 139 (1961)
44. Khalifa, K., H. M. Keller:
Untersuchungen über die Erythropoietin-
Produktion beim Schaf nach wiederholten
Aderlässen und Phenylhydrazin
Acta Haematol. 29, 242 (1963)
45. Klinke, H.:
Die Bestimmung des Blutvolumens und der
Erythrozyten-Überlebenszeit mit radioak-
tivem Chrom (51 Cr) und des Eisenstoff-
wechsels mit radioaktivem Eisen (59 Fe)
bei Nierenkranken
Inaug.-Diss., Marburg 1964
46. Köhler, R.:
Methoden der Viscosimetrie kolloider Lösungen
in Abderhaldens Handbuch der biologischen
Arbeitsmethoden, Abt. III B, S. 721 ff.
Berlin - Wien 1924
47. Kuni, H., E. H. Graul, H. Hundeshagen:
Theoretische und methodische Fortschritte
in der nuklearmedizinischen Hämatologie
Acta Isotopica 2, 319 (1963)
48. Lajtha, L. G.:
Stem cell kinetics and erythropoietin
in Erythropoiesis, S. 140 ff., New York 1962
49. Lange, R. D., N. J. Gallagher:
Clinical and experimental observations on
the relationship of the kidney to erythro-
poietin-production
in Erythropoiesis, S. 361 ff., New York 1962

50. Leipert, T.:
Adaptive Mechanismen des Stoffwechsels im
Sauerstoffmangel
Acta Neurovegetativa 20, 35 (1960)
51. Leuthardt, F.:
Lehrbuch der physiologischen Chemie
14. Aufl., Berlin 1961
52. Linman, J.W., F.H. Bethell, M.J. Long:
Factors controlling hemopoiesis; experimental
observations on their role in polycythemia
vera
Ann.Int.Med. 51, 1003, (1959)
53. Lissac, J., M. Rapin, J.J. Pocidalo, P. Finetti:
La polyglobulie des emphysémateux en in-
suffisance respiratoire aigue
Le Poumon et le Coeur, 34, 769 (1962)
54. Lowy, P.H., H. Borsook:
Preparation and properties of erythropoietin
concentrates from rabbit plasma and human urine
in Erythropoiesis, S. 33 ff., New York 1962
55. Marx, H.-H.:
Zur Differentialdiagnose einer genuinen oder
reaktiven Erythrozytenvermehrung
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. CLX, 1960
56. Marx, H.-H.:
Entwicklung und Hemmung einer Polyglobulie bei
verschiedenen Formen von chronischer Hypoxämie
Wiener Zschr.Inn.Med. 41, 344 (1960)
57. Marx, H.-H.:
Anpassungsfaktoren bei **chronischem** Sauer-
stoffmangel
Klin.Wschr. 39, 397 (1961)
58. Marx, H.-H.:
Lungenemphysem und Bronchitis
Stuttgart, 1963
59. Mauss, H.-J.:
Erythropoetiningehalt des Blutes in der Schwanger-
schaft
Zbl.Gynäk. 86, 1817 (1964)

60. Mürtz, R.:
Zur Pathophysiologie des chronischen Sauerstoffmangels
Arch.Kreislaufforschg. 40, 167 (1963)
61. Neuhaus, G.:
Anpassung an chronischen Sauerstoffmangel.
Physiologische Befunde beim Morbus coeruleus
Internat.Zschr.angew.Physiol. 16, 133 (1955)
62. Opitz, E., M.Schneider: zit. nach Mürtz
Über die O₂-Versorgung des Gehirns und den Mechanismus von Mangelwirkungen
Erg.Physiol. 46, 126 (1950)
63. Piliero, S.J., P.T.Medici:
The relation of anoxia to erythropoiesis and the erythropoietic stimulating factor following splenectomy
Acta Haematol. 25, 220 (1961)
64. Pirofsky, B.:
The determination of blood viscosity in man by a method based on Poiseuille's law
J.Clin.Invest. 32, 292 (1953)
65. Rand, P.W., E.Lacombe, H.E.Hunt, W.H.Austin:
Viscosity of normal human blood under normothermic and hypothermic conditions
J.Appl.Physiol. 19, 117 (1964)
66. Ratto, O., W.A.Briscoe, J.H.Comroe, J.W.Morton:
Anoxemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia
Amer.J.Med. 19, 958 (1955)
67. Rein, H. - M.Schneider:
Physiologie des Menschen
13./14.Aufl., Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1960
68. Reynafarje, C., R.Lozano, J.Valdivieso:
The polycythemia of high altitudes: iron metabolism and related aspects
Blood, 14, 433 (1959)
69. Rossier, P.H.: zit. nach Marx (58)
L'insuffisance pulmonaire
Rev.med.Suisse rom. 52, 666 (1932)

70. Rouing, P.J.E., W.Veeger, J.J.Vegter, M.G.Woldring,
H.Sluite, G.Tammeling, H.Nieweg, N.G.Orie:
Hypoxemia - erythropoiesis and hemolysis
Med.thorac. 19,26 (1962)
71. Ruhenstroth-Bauer, G.:
Die Steuerung der Erythrozyten-Konzentration
im Blut
5. Kongr.Europ.Ges.Haematol. 1956, S.221
72. Scholer, H.:
Das Blutvolumen, eine klinisch relevante, aber
wesensmäßig unbekannte Betriebsgröße
Bull.Schweiz.Akad.Wiss. 19,235 (1963)
73. Scholer, H.:
Das Blutvolumen, Versuch einer Deutung
seines Wesens
Med.Welt 182 (1964)
74. Scholer, H.:
Das Blutvolumen, eine klinisch relevante Be-
triebsgröße, ein extracardialer Parameter der
Zirkulation
Cardiologia, 45,231 (1964)
75. Scholer, H., M.Schnös:
Probleme des Blutvolumens in der Cardiologie.
Hinweis auf ein neues Gerät auf Isotopen-Basis.
Cardiologia, 42,74 (1963)
76. Schneider, K.W., G.Becker:
Vergleichende Blutvolumenbestimmungen mit Evans-
blue und radioaktivem ⁵¹Cr bei Gesunden und bei
mit ³²P behandelten Polycythämien
Zschr.klin.Med. 157,350 (1962)
77. Schwarzkopf, H.J.:
Untersuchungen der arteriellen Blutströmungs-
geschwindigkeit und des Blutstromvolumens bei
Polycythämia vera mit der Angiokinematographie
Fortschr.Rö.-Str. 100,479 (1964)
78. Todd, J.C. - A.H.Sanford:
Clinical Diagnosis by Laboratory Methods
Philadelphia u. London, 1963
79. Van Dyke, D., M.Pollycove:
The relation of Erythropoietin to anemia
and polycythemia
in Erythropoiesis, S. 340 ff., New York 1962

80. Van Liere, E.J., W. Morgantown:
Resistance to hypoxia
Arch. Int. Med. 112, 418 (1964)
81. Vanier, T., M.J. Dulfano, C. Wu, J.F. Desforges:
Emphysema, hypoxia and the polycythemic response
New Engl. J. Med. 269, 169 (1963)
82. Verzar, F.:
Die Regulation der Erythrozytenzahl in großen Höhen
Schweiz. Med. Wschr. 77, 6 (1947)
83. Waldmann, T.A., W.F. Rosse:
Sites of formation of erythropoietin
in Erythropoiesis, S. 87 ff., New York 1962
84. Warburg, O., F. Kubowitz: zit. nach Leipert
Biochem. Zschr. 214, 5 (1929)
85. Weber, E.:
Grundriss der biologischen Statistik
2. Aufl., Jena 1956
86. Whitcomb, W.H., R.M. Bird et al.:
The erythropoietic factor in hypoxic patients
with emphysema without secondary polycythemia
Arch. Int. Med. 103, 871 (1959)
87. Wintrobe, M.M.:
Clinical Hematology
5th Edition, Philadelphia 1961
88. Wollheim, E.:
Gefäßinsuffizienz, Schock, Kollaps und Minus-
dekompensation
Cardiologia, 20, 327 (1952)
89. Wollheim, E.:
Klinik der Herzinsuffizienz
Verh. Dtsch. Ges. Kreislaufforsch. 16, 75 (1950)
90. Wollheim, E., G. Becker, K.W. Schneider:
Die Bestimmung der aktiven Blutmenge mittels
Evans-blue, radioaktivem ³²P und ⁵¹Cr
Klin. Wschr. 36, 800 (1958)
91. Wolter, H.H.:
Zur Klinik der Adaptationsvorgänge am Herzen
Berliner Med. 12, 349 (1961)

92. Zissler, J.:

Die aktive Blutmenge kompensierter und dekom-
pensierter Patienten mit Kardiopathien ver-
schiedener Genese

Arch.Kreislaufforsch. 35, 102 (1961)

93. Miller, A., R.B.Chodos, C.P.Emerson, J.F.Ross:
zit.nach Klinke

Studies of the anemia and iron metabolism
in cancer

J.Clin.Invest. 35, 1248 (1956)

94. Reindell, H.:

Beitrag der Klinik zur Dynamik des Herzens
Verh.Ges.Inn.Med. 105 (1964)

Lebenslauf

Am 9. September 1941 wurde ich, Wolfgang Landgraff, als Sohn des Arztes Dr. med. Hans Landgraff und seiner Ehefrau Gertrud geb. Mörchen in Marburg/Lahn geboren. Nach Besuch der Volksschule in Marburg/Lahn und Wuppertal - Barmen ging ich ab Ostern 1951 auf das mathematisch-naturwissenschaftliche Carl-Duisberg-Gymnasium in Wuppertal - Oberbarmen. 1954 wechselte ich auf den naturwissenschaftlichen Zweig des Humboldt-Gymnasiums in Dortmund und bestand dort am 7. März 1960 die Reifeprüfung.

Im Sommersemester 1960 begann ich das Medizinstudium an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn. Dort legte ich zu Ende des Wintersemesters 1960/61 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und zu Ende des Sommersemesters 1962 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach zwei klinischen Semestern an der Freien Universität Berlin kehrte ich zum Wintersemester 1963/64 wieder nach Marburg zurück und legte dort am 8. März 1966 das medizinische Staatsexamen ab.

Seit dem 1. April 1966 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten:

In Marburg:

Beckmann, Berendes, Braun-Falco, Brück, Bücher, Dimroth,
Dittrich, Drawert, Exner, Gedigk, Golenhofen, Hamm,
Hartmann, Hensel, Hermann, Heuser, Hohorst, Hornung,
Jacob, Kottmeyer, Lang, Linneweh, Mahr, Martini, Marx,
Mattes, Niessing, Petry, Poetschke, Rodenhäuser, Rohen,
Salfeld, Sauer, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmitz,
Schwaiger, Seidel, Siegert, Siess, Straub, Streicher,
Vogell, Vogt, Walcher, Wendt, Würterle

In Berlin:

Bruntsch, Bücherl, Dulce, Franke, Gansau, Goerke,
Grunze, Handl, Heim, Herxheimer, Höring, Kleberger,
v.Kreß, Lax, Loeschke, Maßhoff, Oeser, Pezold, Schmidt,
Witt

Herrn Prof. Dr.med. H.-H. Marx bin ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Anregungen bei der Durchführung der Arbeit zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr.Kreutz danke ich für sein Entgegenkommen bei der Bestimmung des Serumeisens und des Serumeiweißbildes.

Fräulein H. Arenz, Fräulein C. Matschke und Fräulein A. Paetel möchte ich für die Bestimmung der Blutgase meinen herzlichen Dank aussprechen.

